

CHROMOSOMENABERRATIONEN
UND IHRE AUGENBEFUNDE
(1977-1983)

Patricia Fuelle

*Dies
München
1406*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0022

Aus der Abteilung für Pädiatrische Genetik

Leiter : Prof. Dr. J. Murken

an der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor : Prof. Dr. H. Spiess

CHROMOSOMENABERRATIONEN UND IHRE AUGENBEFUNDE

(1977 - 1983)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Patricia F U E L L E

aus

Baden-Baden

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. J. Murken

Mitberichterstatter : Prof. Dr. H. Spiess

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 28. Januar 1986

MEINEN LIEBEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ALLGEMEINE GENETIK	
1 Molekularbiologie	1 - 2
2 Molekularbiologische Veränderungen	3 - 4
2.1 Genmutationen	
2.2 Funktionelle Folgen	
3 Färbetechniken	5 - 6
3.1 Chromosomenverarbeitung für Prometaphasen	
3.2 Chromosomenverarbeitung für Metaphasen	
3.3 Färbung für G-Banden	
4 Nomenklatur und Schemata	6A - 6F
CHROMOSOMENABERRATIONEN UND IHRE AUGENBEFUNDE	
<u>Chromosom Nr.1</u>	7 - 9
1. partielle Trisomie 1q42-ter	
<u>Chromosom Nr.2</u>	10
<u>Chromosom Nr.3</u>	11 - 13
1. 3p- Syndrom (Klinikfall)	
<u>Chromosom Nr.4</u>	14 - 24
1. Deletion 4p- (Klinikfall)	
2. Deletion 4p-	
3. Deletion 4p-	
4. Deletion 4p-	
5. Duplikation 4p15-4pter	

6. Interstitielle Deletion an 4p
7. Deletion 4p-
8. Translokation zwischen Chromosom 4 und 12

<u>Chromosom Nr.5</u>	25
<u>Chromosom Nr.6</u>	26 - 27
1. partielle Trisomie 6q	
<u>Chromosom Nr.7</u>	28
<u>Chromosom Nr.8</u>	29
<u>Chromosom Nr.9</u>	30 - 32
1. perizentrische Inversion	
2. interstitielle Deletion	
<u>Chromosom Nr.10</u>	33 - 35
1. familiäre reziproke Translokation mit partieller Trisomie	
<u>Chromosom Nr.11</u>	36 - 49
1. Deletion 11p-	
2. Aniridie (Klinikfall)	
3. familiäre Chromosom 11p- Deletion	
4. Deletion 11p13 mit Aniridie	
5. Deletion 11p13 mit Aniridie	
6. Deletion 11p- mit Translokation (8p+;11q-)	
7. Deletion 11q-	
8. Deletion 11p- und Translokation	
9. Aniridie und Wilmstumor	
10. Deletion 11p-	
<u>Chromosom Nr.12</u>	49
<u>Chromosom Nr.13</u>	50 - 99
1. Deletion 13q- (Klinikfall)	
2. Deletion 13q-	
3. Deletion 13q- und Translokation	

4. Trisomie D 13+
5. Deletion 13q-
6. Chromosom Nr.13 und Retinoblastom
7. De-novo-Deletion 13q14
8. Interstitielle Deletion
9. Deletion 13q- und mütterliche parazentrische Inversion
10. Deletion 13q- nur in Retinoblastomzellen
11. partielle Monosomie 13
12. Deletion 13q14-q31
13. Deletion 13q14
14. Deletion 13q-
15. zytogenetische Untersuchungen an Retinoblastomzellen
16. Deletion 13q-
17. Deletion 13q-
18. interstitielle Deletion 13q
19. partielle Triplikation und Deletion 13q
20. reziproke Translokation
21. Fibroblastenkulturen bei Retinoblastom-del(13)-Trägern
22. Deletion 13q-
23. Deletion 13q-
24. Deletion 13q-
25. Retinoblastom und sein genetischer Hintergrund
26. Retinoblastom
27. Genetik des Retinoblastoms
28. Genetik des Retinoblastoms
29. Retinoblastom ; Chromosom 13 und in-vitro Radiosensibilität
30. Genetik des Retinoblastoms
31. De-novo Trisomie-13
32. Trisomie 13
33. De-novo 13/18 Translokation
34. 13qXp-Translokation

Chromosom Nr.14 100 - 103

1. Duplikation und Translokation
2. Duplikation 14pter-13 = tertiäre Trisomie

Chromosom Nr.15 104 - 105

1. Ringbildung

Chromosom Nr.16 106 - 108

1. De-novo Trisomie 16

Chromosom Nr.17 109

Chromosom Nr.18 110 - 113

1. Deletion 18p-	
2. Deletion 18p-	
3. Trisomie 18	
<u>Chromosom Nr.19</u>	113
<u>Chromosom Nr.20</u>	114 - 115
1. Trisomie 20p	
<u>Chromosom Nr.21</u>	116 - 121
1. Trisomie 21	
2. Trisomie 21	
<u>Chromosom Nr.22</u>	122 - 126
1. partielle Trisomie 22q-	
2. Trisomie 22 mit Cat-eye	
3. Mosaik mit Cat-eye	
<u>Geschlechtschromosomen</u>	127 - 133
1. Trisomie X	
2. Triplo-X-Mosaik	
3. familiäre Lebers' Optic-Neuropathie	
4. Trisomie X	
5. Inversion Y	
<u>Translokationen</u>	134 - 137
1. Translokation (2q9q)	
2. Cat-eye und Robertsonian Translokation	
3. Translokation 13 / 18	
4. Sateliten-Chromosom an D-Chromosom	
<u>Zusammenfassende tabellarische Darstellung</u>	138 - 148
<u>Literaturverzeichnis</u>	149 - 152

ALLGEMEINE GENETIK

1 MOLEKULARBIOLOGIE

Die genetische Information besteht aus einer Sequenz von Basen. Sie bilden unter Beteiligung von Desoxyribose und Phosphat zwei gegenläufige Stränge von Basenpaaren, die schraubenförmig gedreht sind (= Doppelhelix), die DNA.

Nach diesem Prinzip ist bei allen Lebewesen der genetische Code aufgebaut.

Im einzelnen handelt es sich beim Aufbau der DNA um vier verschiedene Basen, zwei aus der Familie der Pyrimidine : Adenin und Thymin, und zwei aus der Familie der Purine : Cytosin und Guanin.

In folgender Verbindung ergeben sie einen Strang, welcher die genetische Information trägt, den codogenen Strang :

Desoxyribose + Phosphorsäure + Base (= Nukleotid)

Darauffolgend Verknüpfung der Nukleotide mittels der Basen über Wasserstoffbrücken, wobei sich jeweils Adenosin mit Thymin und Guanin mit Cytosin verbindet.

Die DNA ordnet sich in beschriebener Weise zu einer Doppelhelix an, die ebenfalls durch Wasserstoffbrücken stabilisiert ist.

In der Tertiärstruktur windet sich die DNA um Eiweißmoleküle, die Histone. Die Einheit aus DNA und Histonen bildet bei höheren Organismen die Chromosomen.

Diese Chromosomen sind für die Proteinsynthese im Organismus verantwortlich. Für die in der Natur vorkommenden 21 Aminosäuren ist eine Kombination von mindestens drei Basen notwendig, um eine Aminosäure zu codieren. Mit den vier verschiedenen Basen sind - wenn man jeweils drei als "Triplet" für eine Aminosäure (AS) benötigt - insgesamt $4 \times 3 = 64$ Kombinationen möglich. Damit wären also prinzipiell mehrere Kombinationen für eine Aminosäure vorhanden.

Diese Tatsache nennt man einen degenerierten Code.

Einige der überzähligen Basenkombinationen dienen als Start- oder Abbruchsignale. Diese besitzen für alle Lebewesen Gültigkeit, d.h. der genetische Code ist universell.

Wichtig für die Übersetzung der Information von der DNA-Sequenz in Proteine ist eine weitere Form von Polynukleotiden, die Ribonukleinsäure (RNA).

In der lebenden Zelle werden die Proteine an den Ribosomen gebildet. Die Übersetzung des genetischen Codes von der DNA-Sequenz in die Primärstruktur

der Proteine läuft über folgende Schritte ab :

DNA - Transcription - RNA - Translation - Protein

Im Zellkern laufen zum Zwecke des Ablesens (= Transkription) folgende Mechanismen ab :

- Entspiralisierung des DNA-Stranges an der Informationsstelle.
- Enzymatische Aufspaltung des Doppelstranges durch eine Nuklease mit Anlagerung komplementärer Nukleotide an den codogenen Strang. Danach Verknüpfung dieser Nukleotide mittels Polymerase zum m-RNA-Strang (= messenger RNA).
- Diese m-RNA verläßt den Kern und wandert ins Zytoplasma, wo sie sich an die Ribosomen anlagert.

Im Zytoplasma befinden sich t-RNA Moleküle (transfer-RNA), die aus 60-70 Nukleotiden eine Kleeblattform bilden. Die t-RNA Moleküle treten mit ihren komplementären Basen (= Anticodon) an die RNA tragenden Ribosomen heran. Jeweils zwei t-RNA Moleküle finden innerhalb des Ribosoms Platz. Dabei werden ihre Aminosäuren zu einer Peptidkette verknüpft und es wächst ein Polypeptidstrang, der sich zum fertigen Protein zusammenlagert. Die Regulation der protein-codierenden Gene wird nach einem Modell der Forscher Jacob und Monod bei niedrigen Organismen erklärt. In diesem Modell existieren Gene mit Steuerfunktion (= Operatorgene) an die ein Repressor (=Eiweißmolekül) binden kann. Diesem Operon gehört eine Sequenz an, welche man als Promotor bezeichnet und an dem die r-RNA-Polymerase ansetzt. Die anschließenden Gene des Stranges, die ein Protein codieren, heißen Strukturgene.

Das Operon steuert die Ableseaktivität seiner zugehörigen Strukturgene. Diese Steuerung wird beeinflusst von Repressoren und Aktivatoren. Repressoren sind Moleküle, welche sich an das Operon anlagern, es damit blockieren und das Ablesen der Strukturgene verhindert. Aktivatoren verändern den Repressor, wodurch dieser vom Operon abfällt und der Weg frei wird zur Transkription.

Je nach Differenzierung der Zelle im Organismus (beispielsweise die Leberzelle, kernhaltige Zellen der Erythropoese, u.a.m.) wird nur ein kleiner Teil des Genbestandes einer Zelle (=Genom) aktiviert, der für die spezifischen Produkte (beispielsweise Albumin, Hämoglobin, u.a.m.) verantwortlich ist. Der übrige Teil des Genoms wird nach heutigem Wissensstand durch die Repressoren (Stoffwechselprodukte und Regulatorprodukte) inaktiv gehalten.

Die Kenntnisse über die Regulationsmechanismen, welche Gene aktiviert oder inaktiviert in den verschiedenen Entwicklungsstadien einer Zelle vorliegen, sind bis heute noch sehr gering.

2 Molekularbiologische Veränderungen als Grundlage menschlicher Erbleiden

Die genetische Information wird bei jeder Zellteilung an die nachkommenden

Zellen weitergegeben.

Veränderte Gene mit Krankheitswert, können so auf folgende Generationen vererbt werden (Erbkrankheiten). Das Pathologische drückt sich darin aus, daß bei der Proteinsynthese ein verändertes Protein entsteht : beispielsweise Hämoglobinopathien wie die Sichelzellanämie.

2.1 Genmutationen

Genmutationen definiert man als eine Veränderung der DNA eines Genes, die auf den DNA-Tochterstrang weitergegeben wird. Eine Genmutation, welche nur ein Basenpaar betrifft, nennt man Punktmutation. Als Ursache für eine Mutation kommen neben chemischer Substanzen vor allem Strahlen (UV-, Röntgen- und Höhenstrahlen, u.s.w.) in Betracht.

Mutagene Einwirkungen führen zu Veränderungen, welche in die nachfolgenden Klassen eingeteilt werden :

- Substitution : Austausch einer einzelnen Base durch eine andere ; das häufigste Ereignis dieser Mutationsform ist der Austausch einer Aminosäure in der Polypeptidkette, wie zum Beispiel die Mutation vom Hb A zum HbS ;
Ein Triplet kann aber auch zu einem Stoppcodon mutieren oder ein Stoppcodon zum Aminosäure-Triplett, was zum Abbruch oder zur Verlängerung der Polypeptidkette führt.
- Insertion : Einfügen einer oder mehrerer Basen ; in Abhängigkeit von der Anzahl der eingefügten Basen, wird das Ableseschema in der Tripletfolge verschoben (= frame shift).
Dies führt zu völlig neuen Aminosäuresequenzen mit einem veränderten, meist untüchtigen Protein.
- Deletion : Verlust einer oder mehrerer Basen, mit ähnlichen Konsequenzen wie bei der Insertion.

2.2 Funktionelle Folgen

Von der Art und Lokalisation der Aminosäure-Substitution hängt letztlich die Funktionstüchtigkeit des Endproduktes ab. So sind die Folgen eines Austausches im funktionell-aktiven Teil des Proteins gravierender als an anderen Stellen des Moleküls.

Rezessiv wird ein Gen vererbt, wenn es nur dann phänotypisch eine Auswirkung zeigt, wenn es im homozygoten (= beide Chromosomen tragen das betroffene Gen) Zustand vorkommt.

Bei dominanten Genen treten in der Regel in der folgenden Generation die Merkmale wieder auf, während durch rezessive Gene bedingte Merkmale eine oder mehrere Generationen "überspringen" können.

Das normale Karyogramm eines Menschen besteht aus 44 Autosomen und zwei Gonosomen, je nach Geschlecht : XX bei der Frau und XY beim Mann.

Dieser Chromosomensatz entsteht zu gleichen Teilen aus mütterlichen und väterlichen Chromosomen, wobei sich jeder elterliche Chromosomensatz vor der Vereinigung durch eine Reduktionsteilung (= Meiose) teilen mußte.

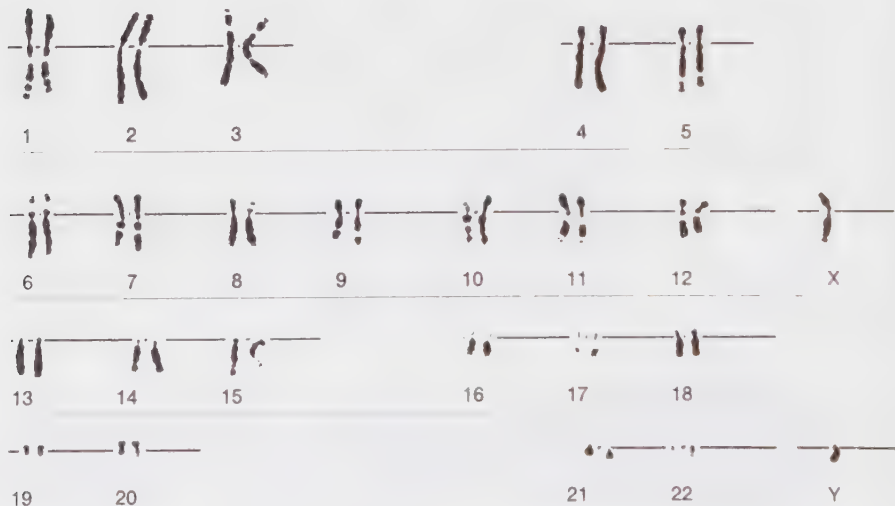
In der Mitose teilen sich die Zellen, wobei alle in den Chromosomen enthaltenen genetischen Informationen komplett und ohne Veränderung weitergegeben werden.

Zur Darstellung menschlicher Chromosomen ist die Mitose von besonderem Interesse, da in der dritten Phase (= Metaphase) des Zellteilungszyklus die Chromosomen verstärkt spiralisiert sind und lichtmikroskopisch differenzierbare Strukturen aufweisen. Dieses Bild unter dem Mikroskop wird photographiert.

Durch folgende Unterscheidungsmerkmale werden die Chromosomen einander zugeordnet :

- Lage des Zentromers (= Kontaktpunkt der beiden Chromatiden)
- Größe des Chromosom

Das fertig-geordnete Bild, in dem jetzt alle Chromosomen paarweise angeordnet sind, nennt man Karyogramm.



Mit Erstellung eines Karyogramms kann man bereits numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen nachweisen.

Im einzelnen kann die genauere Chromosomenstruktur durch differenzielle Färbetechniken dargestellt werden. Dadurch werden die einzelnen Banden der Chromosomen sichtbar gemacht. Diese Bandenfärbungen sind heute unabdingbare Voraussetzung jeder Chromosomenanalyse zum Zweck der klinischen Diagnostik.

Im folgenden Kapitel wird detaillierter auf die Färbeverfahren eingegangen.

3 Färbetechniken

3.1 Chromosomenverarbeitung für Prometaphasen

Bei diesem Verfahren werden zu selbsthergestelltem Chromosomenmedium 0,3 ml heparinisieretes Venenblut gegeben. In einem Glas, welches zuvor zwei Stunden bei 180°C sterilisiert wurde, wird folgendes Medium angesetzt :

7,5 ml Mc Coy (= ein standardisiertes Medium aus
Salzen und Aminosäuren)
2,5 ml FKS (= fetales Kälberserum)
0,2 ml PHA (= Phytohämagglutinin)
0,1 ml Ametapterin

Zur nun folgenden Züchtung werden Lymphozytencontainer verwendet. Die Kultur wird für 67 Stunden bebrütet. Nach dieser Zeit wird die Kultur aus dem Brutschrank genommen, aufgeschüttelt und in sterile, graduierte Glas- oder Kunststoffröhrchen umgefüllt. Die Röhrchen werden für zehn Minuten zentrifugiert. Der Überstand wird mit einer sterilen Pipette abgesaugt. Zur verbleibenden Kultur werden 10 ml eines neuen, wie folgt zusammengesetzten Mediums gegeben :

7,5 ml Mc Coy
2,5 ml FKS
0,1 ml Thymidin

Die Kulturen werden fünf Stunden bebrütet. In den letzten 15 Minuten werden drei Tropfen Colcemid zugegeben. Daraufhin folgt die Weiterverarbeitung :

- die Röhrchen werden mit 1000 U/min zentrifugiert
- der Überstand wird abgesaugt bis auf 0,5 ml
- 6 ml 0,075 Mol KCL-Lösung werden zugegeben und zehn Minuten stehengelassen
- nochmaliges Zentrifugieren für zehn Minuten bei 800 U/min und Absaugen des Überstandes
- 4 ml Fixativ zugeben, mischen und zentrifugieren; das Fixativ besteht aus einem Teil Eisessig und drei Teilen Äthanol
- Fixativ absaugen und waschen bis die überstehende Flüssigkeit klar ist.

Durch dieses Verfahren sind die Chromosomen der Leukozyten lichtmikroskopisch sichtbar geworden, können beurteilt und zur Erstellung eines Karyogramms photographiert werden.

3.2 Chromosomenverarbeitung für Metaphasen

Zu 4 ml Chromosomenmedium werden 0,2 ml Blut gegeben. Sollte das Blut nicht direkt aus einer Spritze kommen, so wird eine Blutpipette kurz in Heparin Novo gestellt (Heparin aus einem sterilen Spritzenröhrchen) und damit das Blut abgesaugt. Der Kultur werden 0,1 ml Colcemid zugegeben und gut miteinander vermischt.

Die Kulturen kommen für weitere zweieinhalb Stunden in den Brutschrank. Wenn diese Zeit vergangen ist, kommt die Kultur zur Weiterverarbeitung :

- a. die Röhrchen werden mit 1000 U/min zentrifugiert
- b. Absaugen des Überstandes bis auf verbleibende 0,5 ml
- c. 6 ml 0,075 Mol Kaliumchlorid-Lösung werden zugegeben und zehn Minuten stehengelassen
- d. anschließend wird die Kultur nochmals zehn Minuten bei 800 U/min zentrifugiert
- e. Absaugen des Überstandes
- f. 4 ml Fixativ (bestehend aus einem Teil Eisessig und drei Teilen Äthanol) zugeben, mischen und erneut zentrifugieren
- g. Absaugen des Überstandes (= Fixativ) und waschen bis die überstehende Flüssigkeit klar ist

Durch dieses Verfahren können die Chromosomen, nach Anfärbung lichtmikroskopisch beurteilt werden.

3.3 Färbung für G-Banden

Die unter 3.1 und 3.2 dargestellten Chromosomenverarbeitungstechniken werden hier vorausgesetzt. Die so verarbeiteten Chromosomen färbt man durch folgende Arbeitsschritte :

- a. 200 ml Methylalkohol werden im Wasserbad auf 40°C erwärmt
- b. 240 mg Lesham-Eosin-Methylblau dazugegeben, gut gemischt und fünf Tage im Dunkeln stehengelassen ; anschließend filtriert
- c. danach werden 30 ml 15 %-ige di-Natriumhydrogenphosphatlösung und 30 ml 15 %-ige Kaliumdihydrogenphosphatlösung mit 6-8 ml Farblösung für 20-40 Minuten gefärbt.

Lichtmikroskopisch kann man unter höchster Vergrößerung die für jedes Chromosom charakteristischen Bandenmuster erkennen.

4 Nomenklatur und Schemata

Die standardisierte Nomenklatur, entsprechend der Konferenz von Chicago aus dem Jahre 1966, teilt die Chromosomen je nach ihrer Größe und Struktur in verschiedene Gruppen ein :

- Gruppe A besteht aus den Chromosomen Nr.1-3, welche metazentrisch und die größten Paare sind.
- Gruppe B besteht aus den Chromosomen Nr.4 und 5, welche submetazentrisch, auch größer, jedoch kleiner als die Paare der Gruppe A sind.
- Gruppe C ist zusammengesetzt aus den Chromosomen Nr.6-12 und dem X-Chromosom, welche submetazentrisch sind.
- Gruppe D wird aus den akrozentrischen Chromosomenpaaren Nr.13-15 gebildet.
- Gruppe E besteht aus den Chromosomenpaaren 16-18. Von diesen ist das Paar Nr.16 metazentrisch, die Paare Nr.17 und 18 jedoch submetazentrisch.
- Gruppe F beinhaltet die Chromosomen Paare Nr.19 und 20, welche klein und metazentrisch sind.
- Gruppe G beinhaltet die Chromosomenpaare 21 und 22, welche die kleinsten Chromosomen und akrozentrisch sind. Hierzu gehört auch das Y-Chromosom, obwohl seine Größe variieren kann.

In der Pariser Nomenklatur von 1971 wurden auf den einzelnen Chromosomen, infolge der charakteristischen Bänderung, nummerierte Segmente festgelegt. Auf diese Weise kann eine Bande der Chromosomennummer, dem Chromosomenarm (kurz = p ; lang = q) , der Regionnummer und der Bandennummer zugeordnet werden. Zum Beispiel 1p33 bedeutet Chromosom Nr.1, kurzer Arm, Region 3 und Bande 3.

Die einzelnen Banden können noch weiter, mit dem gleichen System der Nummerierung nach außen, weg vom Zentrum, unterteilt werden.

Die in dieser Arbeit verwendeten Chromosomenschemata, zeigen jeweils das G(Q)- Bandenmuster eines normalen männlichen Karyotyps entsprechend der Internationalen Nomenklatur, ISCN, von 1978.

Das G-Bandenmuster hat gegenüber dem R-Bandenmuster den Vorteil, daß die Banden schärfer zur Darstellung kommen und eine geringere Variation in der Bandenintensität zwischen den Chromosomen einer Metaphase besteht. Mit der G-(Q-)Bandenfärbung können, auf Grund der erwähnten Vorteile, Bruchpunkte besser erkannt und lokalisiert werden. Jedoch muß man berücksichtigen, daß selbst mit der optimalsten Färbung manche strukturellen Chromosomenaberrationen nicht darstellbar sind.

Die Prometaphasen-Bänderung ist nicht die Methode der Wahl für "Routine-Karyogrammuntersuchungen", da sie sehr zeitaufwendig ist, viel Geschick und

Erfahrung verlangt. Sie ist aber dennoch die beste Methode zur Darstellung kleinerer Aberrationen, welche eventuell einer Metaphasenuntersuchung entgehen könnten.

Robertson'sche Translokationen eine häufige Veränderung im Karyogramm. Per Definition handelt es sich dabei um zwei akrozentrische Chromosomen, mit Bruchpunkten nahe am oder direkt im Zentromer. Überwiegend ist nur ein Translokationschromosom vorhanden, welches aus den zwei langen Armen zweier verschieden akrozentrischen oder zweier homologen Chromosomen besteht. Ein kleineres Translokationsprodukt, bestehend aus den zwei kurzen Armen, wird ausschließlich bei Mosaiken gefunden. Die Robertson'sche Translokation tritt häufig als de-novo Veränderung auf. Nach der ISCN Nomenklatur : t (rob)

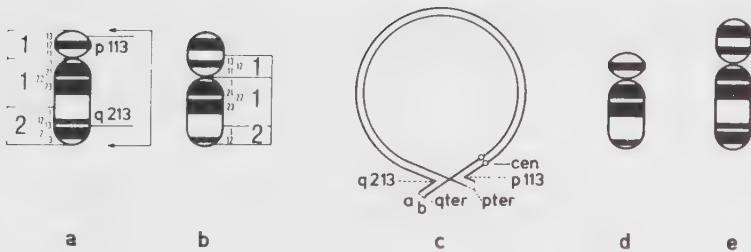


Reziproke Translokation zwischen zwei Chromosomen kann zu verschiedenen Aberrationen führen, einschließlich einer kompletten Trisomie und damit zur Duplikation von verschiedenen Segmenten oder zu einer Deletion von verschiedenen Segmenten. ISCN Nomenklatur: $t(rcp)$, am Beispiel einer der häufigsten reziproken Translokation, der $t(11;22)(q22;q23)$, welche zu einer $dup(11)(q23-qter)$ und $dup(22)(pter-q11)$ meist einer 3:1 meiotischen Disjunktion folgend, welche über viele Generationen zurückverfolgt werden kann.

Träger einer balancierten reciproken Translokation sind meist phänotypisch nicht auffällig.

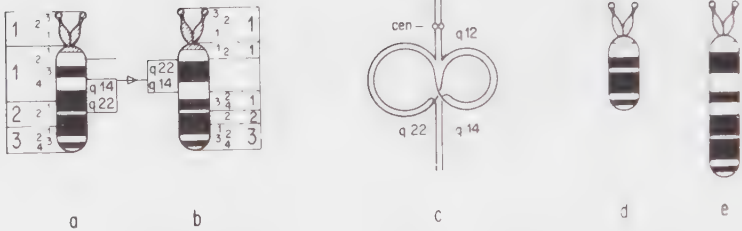
Translokation eines gesamten Armes eines nicht akrozentrischen Chromosoms, sind reziproke Translokationen bei welchen beide Bruchpunkte am oder nahe am Zentromer liegen. Diese Art der Translokation führt nur sehr selten zu lebenden Nachkommen.

Die Perizentrische Inversion ist das Ergebnis zweier Brüche an den gegenüberliegenden Seiten des Zentromers eines Chromosoms, gefolgt von einer Inversion (Rotation von 180°) des zentromertragenden Segmentes. Je näher die beiden Bruchpunkte an den Telomeren liegen, desto größer sind die Überlebenschancen der Nachkommen.



Perizentrische Inversion am Chromosom Nr.18, $inv.(18) (p113q213)$ und deren unbalanciertes Produkt. a = normales homologes Chromosom ; b = Inversion am homologen Chromosom ; c = unbalancierte Resultate ; d = mit Deletion ; e = mit Duplikation an (18) (q213-qter)

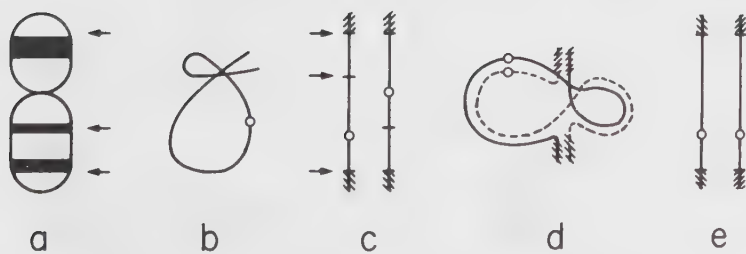
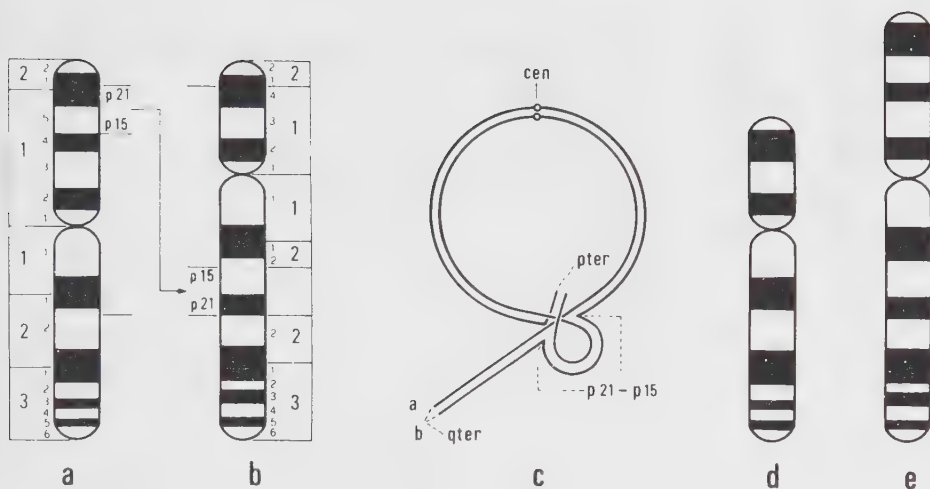
Die Parazentrische Inversion ist die Inversion von Segmenten innerhalb eines Chromosomarmes und werden als Zufallsbefunde auch bei Gesunden gefunden. Der Verlust, die Duplikation oder beides zusammen im Zuge dieser Inversion, ist höchstwahrscheinlich für das Vorliegen von congenitalen Veränderungen bei manchen der Träger verantwortlich. Nach der ISCN Nomenklatur verwendet man für Inversion die Bezeichnung : inv.(1)(q21q32) (=Beispiel).



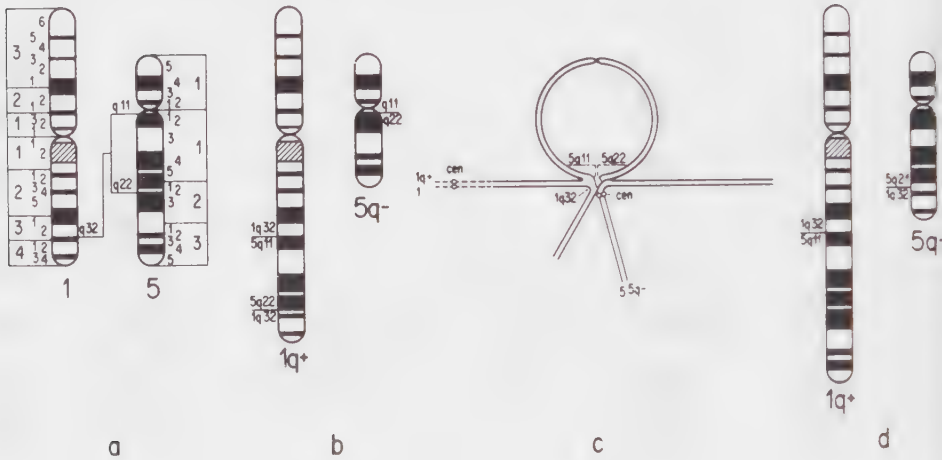
Insertion innerhalb des Chromosoms Nr.13 mit Inversion =
 inv. ins.(13) (q12q14q22), und die unbalancierten Produkte.

Die Insertion innerhalb eines Chromosoms benötigt drei Bruchpunkte und viele treten innerhalb eines Chromosoms oder seltener zwischen zwei Chromosomen auf. Durch die ungerade Zahl an Cross-over Ereignissen, entstehen zwei verschiedene Chromosomenrekombinanten, eine mit einer Deletion und eine mit einer Duplikation des Insertionssegments. Beide

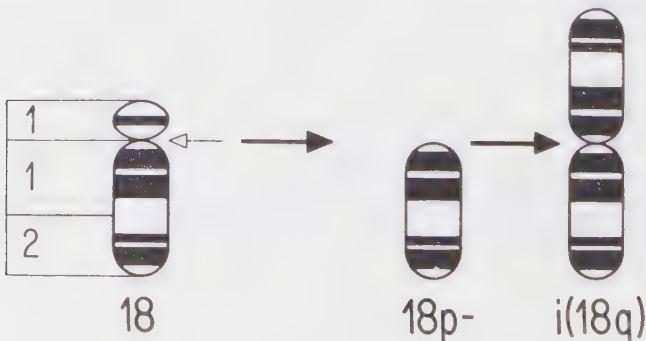
Chromosomen tragen ein Arm des normalen und ein Arm des veränderten Homologen. ISCN Nomenklatur : ins.



Die Insertion zwischen zwei Chromosomen ist eine seltene balancierte Veränderung, welche zu unbalanciertem Chromosomensatz bei den Nachkommen führt.



Isochromosomen können auf verschiedene Art und Weise entstehen. Sie enthalten eine spiegelbildliche Duplikation eines Chromosomenarmes (dann immer mit einem Zentromer) oder eines Chromosomensegments, welches das Zentromer trägt (gewöhnlich ist das zweite Zentromer dann inaktiv). Isochromosomen, welche ein Zentromer tragen, sind meist das Resultat eines Bruches am oder nahe am Zentromer. ISCN Nomenklatur : i



CHROMOSOMENABERRATIONEN UND IHRE AUGENBEFUNDE

CHROMOSOM Nr.1

1. partielle Trisomie 1q42-ter

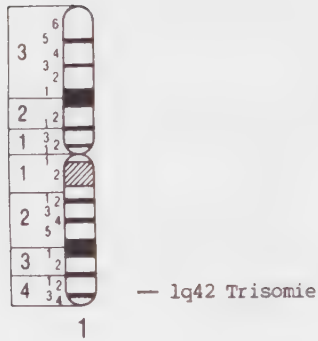
1.1 Anamnese:

- Balancierte Translokation 1q-42-ter bei vier Kindern in einer Familie, bei gesunden Eltern mit normalem Karyogramm
- alle vier Kinder zeigen die gleichen Entwicklungsstörungen
- die Patienten wurden zwischen 8 Tagen und 8 Wochen alt
- Körperlicher Untersuchungsbefund bei allen vier Patienten :
 - intrauterine Entwicklungsverzögerung
 - postnatale Wachstumsverzögerung
 - verkleinerte Extremitäten
 - Kiefer-Gaumenspalten
 - weite Suturenabstände und Fontanellen
 - tiefsitzende Ohren
 - connataler Herzfehler
 - zerebrale Atrophie
 - Gallenblasenagenesie und Nierenagenesie

1.2 Augenbefund:

- Lidödeme
- Makrophthalmie
- dysplastisches Orbitaskelett
- punktueller Katarakt
- bilaterale Kolobome der Iris und des N.opticus

1.3 Genkarte:



1.4 Stammbaum:



1.5 Diskussion:

Es handelt sich um einen Symptomkomplex, welcher erstmalig beschrieben wurde.

Die partielle Trisomie des langen Armes von Chromosom Nr.1 führt zu ersten Entwicklungsstörungen und frühzeitigen Tod.

Der Schweregrad der Fehlbildungen im Phänotyp nimmt mit der Länge des Trisomiesegmentes proportional zu. Umfassend konnte jedoch kein " universelles partielles Trisomie-1-Syndrom " postuliert werden.

Autor : J.Leisti und P.Aula

Clinical Genetics ; 1980 , (18:371-378)

CHROMOSOM Nr.2

An Augenbefunden konnte bei Veränderungen am Chromosom Nr.2 folgendes beobachtet werden :

a. dup (2) (pter-p23) :

- Ptosis
- Katarakt
- Persistenz hyaliner Membranen

b. dup (2) (pter-p21) :

- retinale Atrophie oder Dystrophie und Atrophie des N.opticus
- Mikrophthalmus und Mikrocornea

c. dup (2) (q33-qter) :

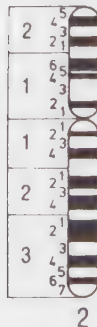
- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina
- congenitales Glaukom
- Katarakt

d. del (2) (q31-q33) :

- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina

Autor : Schinzel

Catalogne of unbalanced Chromosome Aberrations in Man ; 1984



CHROMOSOM Nr.31. Klinikfall:

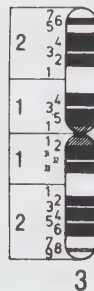
3p- Syndrom

1.1. Anamnese:

- Familienanamnese leer (Chromosomenbefund unauffällig)
- Familie der Mutter mit familiärer Ptosis : Großvater, Vater und Bruder der Mutter mit Ptosis congenita
- älterer Bruder der Patientin gesund
- Chromosomenbefund der Patientin :
46, (XX), del (3p-)
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
 - geistige Retardation
 - Polydaktylie
 - Mikrocephalus
 - Hypothyreose mit Struma

1.2. Augenbefund:

- Ptosis (linkes Auge stärker betroffen als rechtes Auge)
- Buphthalmus links ; Zustand nach zweimaliger Goniotomie
- Mikropapille links
- aufgehobene Lidfalte links
- Papillenprominenz rechts

1.3. Genkarte:

3

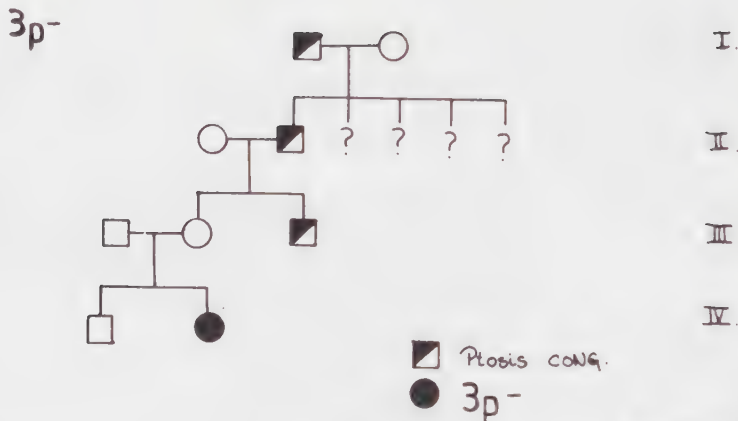
1.4. Stammbaum:

Abb.: FUELLER

1.5. Diskussion mit Verlauf:

Die Patientin wurde am 27.11.1979 durch eine Sectio (2600 g / 49 cm) geboren. Die körperliche Untersuchung ergab eine Polydaktylie (sechs Finger beidseits) , Mikrocephalus und eine Struma mit Hypothyreose und Schluckbeschwerden.

Neurologisch zeigte die Patientin in der weiteren Entwicklung ein Unvermögen zu Sitzen, zu Stehen und zu Laufen. Weiterhin war kein gezieltes Greifen auslösbar und es konnte eine geistige Retardierung diagnostiziert werden.

Bei der Augenuntersuchung am 16.11.1981 wurde folgender Befund erhoben :

- Rechtes Auge : Iris pigmentarm, geringe Pupillenreaktion, Papille unscharf und fraglich prominent
- Linkes Auge : ausgeprägtes Lidödem, verstrichene Lidfalte, Papille und zentraler Fundus o.B.

Die damalige Diagnose lautete somit :

Beiderseitige Ptosis und Verdacht auf eine Stauungspapille im rechten Auge mit zentraler Sehminderung, da nur mangelnde Fixationsaufnahme, bei unkoordinierten Augenbewegungen, stattfand.

Am 14.09.1982 erkrankte die Patientin an Pertusis, wobei im Rahmen der Untersuchungsreihen ein pathologisches EEG abgeleitet wurde.

Das linke Auge zeigte im Krankheitsverlauf eine Hornhauttrübung, die veranlaßte Augenuntersuchung in Narkose erbrachte folgenden Befund :

- Rechtes Auge : Papille unscharf (1-2 dpt prominent) , kein Maculawallreflex und pigmentarmer Fundus

- Linkes Auge : Hornhautepithelödem und verkleinerte Papille

Zusammenfassend bestand bei der Patientin ein ausgeprägter Befund aus geistiger Retardation, körperlichen Fehlentwicklungen und pathologischem Augenbefund.

Autor : P.Fuelle

Augenklinik München (1984)

Zusammenfassung zu Chromosom Nr.3:

Bei strukturellen Veränderungen am Chromosom Nr.3, konnten folgende Augenbefunde erhoben werden :

a. del (3) (pter-p25) :

- Synophrys
- mongoloide Stellung der Lidachsen
- Ptosis
- retinale Atrophie oder Dystrophie und N.opticus Atrophie

b. dup (3) (q25-qter) :

- Synophrys
- mongoloide Stellung der Lidachsen
- Hornhauttrübung
- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina

c. dup (3) (q21-qter) :

- Mikrocornea und Mikrophthalmus

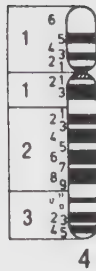
CHROMOSOM NR. 41. Klinikfall : Deletion 4p-1.1 Anamnese:

- Mutter bei der Geburt der Patientin bereits 43 Jahre alt (der Patient ist das 3. Kind) und der Vater 47 Jahre alt
- bei beiden Eltern kein Anhalt für eine Erbkrankheit
- Chromosomenbefund des Patienten :
46, (XY), del (4p-)
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- verkleinerte linke Gesichtshälfte
- breite Stirn
- rechte Ohrmuschel papierdünn
- Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
- schmale Zahnleiste mit dysplastischen Schneidezähnen
- Vierfingerfurche
- Klinodaktylie beidseits
- auffälliges Fußleistenmuster
- Hypospadie mit angedeutetem Skrotum
- Kryptorchismus
- Ventrikelseptumdefekt mit Aortenisthmusstenose
- Hörschwäche
- geistige Retardation bei Mikrocephalie
- Minderwuchs

1.2 Augenbefund:

- Hypertelorismus
- Strabismus divergens (rechtes Auge stärker als linkes Auge)
- Iriskolobome bei 6 h beidseits
- peripheres Aderhautkolobom (im rechten Auge stärker ausgeprägt als im linken Auge) ohne Einbezug von Macula oder Papille
- rechtes zu linkem Auge mit verzögerter direkten und indirekten Lichtreaktion
- keine eindeutige, zentrale Fixationsaufnahme

1.3 Genkarte:



1.4 Stammbaum:

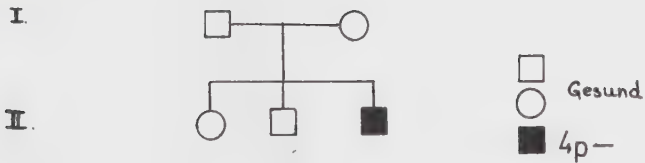


Abb.: FUELLE

1.5 Diskussion:

Die phänotypischen Merkmale, wie die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, der Herzfehler und der typische Augenbefund, ergeben zusammen mit der Deletion am Chromosom (4p-) das Bild eines Wolf-Hirschhorn-Syndroms.

Autor : P.Fuelle

Augenklinik München , 1984

2. Deletion 4p-

2.1 Anamnese:

- Chromosomenbefund eines Elternteils :
Balancierte Translokation des Chromosom 5p- mit
Verlust des Teilstücks
- Chromosomenbefund des Patienten :
46,(XY),del(4p-)
Körperlicher Untersuchungsbefund :
- niedriges Geburtsgewicht
- geistige Retardation bei Microcephalus
- tiefsitzende Ohren
- breiter Nasenrücken
- Kiefer-Gaumenspalte
- Herzfehler
- Urogenitale Mißbildungen

2.2 Augenbefund:

- Hypertelorismus
- antimongoloide Lidfalte
- Blepharoptosis
- Exotropie
- Rieger'sche Anomalie
- Papillenveränderungen
- Mikrocornea (sklerosierte Cornea)
- Synophrys

2.3 Genkarte:



3. Deletion 4p-

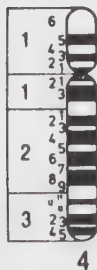
3.1 Anamnese:

- Chromosomenbefund des Patienten :
46,(XY),del (4p-)
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- Mikrocephalus mit geistiger Retardation
- breiter Nasenrücken
- tiefangesetzte Ohren
- multiple Hämangiome
- Mißbildungen des Knochenskelett
- Kryptorchismus

3.2 Augenbefund:

- Hypertelorismus
- Exophthalmus mit Amaurose

3.3 Genkarte:



Autor : D.Voichita, F.L.Garoiu, M.Guircuman, R.Rusu
Pediatria , Vol.XXIX (1980)

4. Studie an 993 geistig behinderten Patienten, unter welchen die Blindenrate etwa 200mal höher lag als bei gesunden Patienten.
Mit der Chromosomenaberration 4p- wurden zwei Kinder gefunden :

4.1 Anamnese:

- Chromosomenbefund beider Patienten :
46,(XY),del (4p-)
Körperlicher Untersuchungsbefund :
- congenitale Herzfehler
- Chonlatresie
- geistige Retardierung

4.2 Augenbefund:

- Mikrophthalmus
- Kolobome

Autor : M.Warburg
Acta Ophthalmologia , Vol.59 (1981)

5. Duplikation Chromosom 4p15-4pter

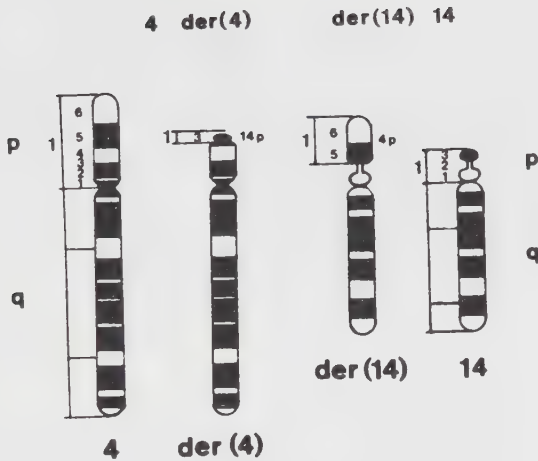
5.1 Anamnese:

- die Mutter war bei der Geburt der jetzt 19-jährigen Patientin 37 Jahre alt und hatte zuvor mehrere Aborte und eine Totgeburt nach der Geburt der Patientin
- Chromosomenbefund der Mutter :
46,(XX),t(4,14)(p15;p12)
- Chromosomenbefund der Patientin :
46,(XX),del (4)(p15-4pter)
Körperlicher Untersuchungsbefund :
- geistige Retardation
- Ohrenanomalien
- Zahnmißbildungen
- breiter Nasenrücken
- progressive Skoliose

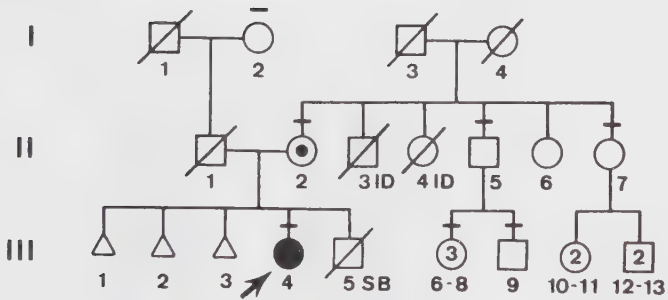
5.2 Augenbefund:

- Strabismus
- Kolobom der Iris am rechten Augen

5.3 Genkarte:



5.4 Stammbaum:



Autor : C.E.Clark, M.A.Telfer, H.R.Cowell, A.Kalamachi und N.L.Steg
American Journal of Medical Genetics , Vol.11: 37-42 (1982)

6. Interstitielle Deletion des langen Armes von Chromosom Nr.4

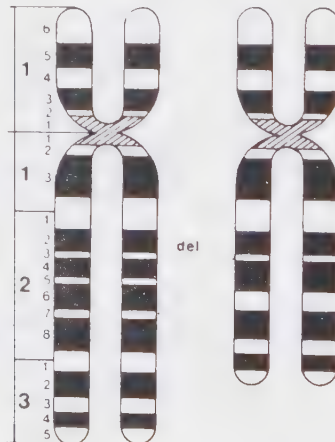
6.1 Anamnese:

- Die Mutter war bei der Geburt der Patientin (1. Kind) 34 Jahre und der Vater 49 Jahre alt
- die Patientin war bei der Geburt asphyktisch
- Chromosomenbefund der Patientin :
46, (XX), del (4) (pter-q23::q27-qter)
- hohe und prominente Stirn
- breite Nasenwurzel
- Mikrognathie
- tiefangesetzte Ohren
- hypoplastisch angelegte Zähne
- Pterygium colli
- Cubitus valgus und genu valgum
- EEG mit Dysrhythmien

6.2 Augenbefund:

- Hypertelorismus
- tiefliegende Augen
- enge Lidspalte
- Dysgenese des Mesektoderms der Iris und der Cornea mit Mikrocornea
- Iriskolobom links
- Irisstromahypoplasie beidseits
- Vorderkammersynechien (rechts : Grad 1)
- Glaukom beidseits (21,9 mmHg)
- Myopie
- Astigmatismus

6.3 Genkarte:



6.5 Diskussion:

Die Autoren beschreiben eine autosomal-dominante Rieger'sche Anomalie und das Bild einer 4q Monosomie. Es werden folgende Punkte zur Diskussion gestellt :

- der Phänotyp der Patientin beruht auf einer 4q Monosomie
- der Phänotyp ist eine Kombination aus Genmutation und Chromosomenaberration
- die Chromosomendeletion aktiviert Gene, welche eventuell rezessiv sind und in diesem Fall auf dem nun homozygoten Segment liegen
- die Deletion induziert einen Positionseffekt

Autor : O.Ligute, L.Grececic, I.Petkovic, T.Kalogjera und Z.Rajic
Clinical Genetics , Vol.20 : 323-327 (1981)

7. Chromosomenaberration 4p-, innerhalb eines Berichts über Augenvorderkammerveränderungen

7.1 Augenbefund:

- Sklerosierung der Cornea
- Iriskolobome
- Vorderkammeragenesie
- bilaterale, vordere Synechien

Autor : H.E.Cross

8. Translokation zwischen Chromosom Nr.4 und Chromosom Nr.12

8.1 Anamnese:

- Balancierte Translokation t (4;12) des Vaters, als Ursache bei zwei kranken Kindern mit dem typischen Bild einer partiellen Monosomie (4p) (Wolf-Syndrom), bzw. einer Trisomie 4p
- Chromosomenbefund der einjährigen Patientin :
46,(XX), -12, +t (4;12) (12qter-12pl3::4pl4-4pter) pat.
Trisomie für 4pter-4pl4
Körperlicher Untersuchungsbefund :
 - geistige Retardation
 - birnenförmiger Schädel
 - rundes Gesicht
 - hoher, gotischer Gaumen
 - tiefsitzende Ohren
 - Klumpfüße
- Chromosomenbefund des dreimonate alten Bruders der Patientin :
46,(XY), del (4) (4qter-4pl4) pat.
Körperlicher Untersuchungsbefund :
 - fasanenähnlicher Schrei
 - mediane Gaumenspalte
 - tiefsitzende Ohren
 - breiter Thorax mit kurzem Sternum
 - ulnare Deviation der Finger
 - Klumpfüße

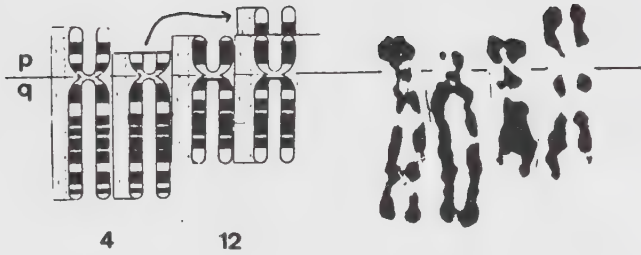
8.2 Augenbefund:

- Patientin : - Hypertelorismus
 - Blepharophimose
 - mongoloide Stellung der Lidachsen
 - Epikantus

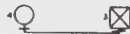
- Patient : - Hypertelorismus
 - Blepharophimose
 - mongoloide Stellung der Lidachsen

8.3 Genkarte:

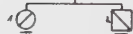
8.4 Stammbaum:



I



II



— : untersucht

X : t(4;12)

\ : del(4)

/ : der(12)

I/2 : 46,XY,del(4)(p14),-12,+t(4;12)(p14;p13) = **VATER**II/1 : 46,XX,-12,+t(4;12)(p14;p13)pat. **TOCHTER**II/2 : 46,XY,del(4)(p14)pat. **SOHN**

Autor : H.Zierler, A.Behmel und W.Rosenkranz

Wiener Klinische Wochenschrift , Jg.92 Heft 11 (1982)

Zusammenfassung Chromosom Nr.4

Bei Chromosomenaberrationen am Chromosom Nr.4 findet sich häufig eine Deletion des kurzen Armes, was zum 4p- oder auch Wolf-Hirschhorn-Syndrom führen kann.

Patienten mit diesem Chromosomenbefund zeigen im allgemeinen eine geistige- und körperliche Retardation, Mikrokranie, breiten Nasenrücken, tiefsitzende Ohren, Lippen-Gaumenspalten, Hypospadie und Kryptorchismus.

Die Augenbefunde sahen wie folgt aus : großer Augenabstand, Strabismus, Epikanthus, Kolobome, Katarakt, Ptosis, Nystagmus, antimongoloide Lidfalte und Pupillenektropie.

Ringbildungen am Chromosom Nr.4 ergeben einen ähnlichen Symptomkomplex wie er beim 4p- Syndrom zu finden ist.

Genauere Untersuchungen ergaben :

del (4) (pter-pl6.1):

- Aniridie
- retinale Atrophie und Dystrophie
- Atrophie des N.opticus
- Makrocornea

dup (4) (pter-pl4):

- retina pigmentosa

dup (4) (q26-qter):

- retinale Atrophie und Dystrophie
- Atrophie des N.opticus

CHROMOSOM Nr.5

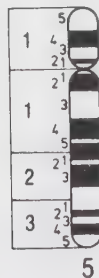
Es fand sich für den Zeitraum, den diese Arbeit umfasst, keine Veröffentlichung zu Chromosomenaberrationen des Chromosom Nr.5 .

"Cris du chat"-Syndrom

Charakteristisch für diese congenitale Mißbildung ist der katzenartige Schrei. An auffälligen Untersuchungsbefunden zeigt sich eine geistige Retardierung, eine Mikrokranie, ein Mondgesicht, tiefsitzende Ohren und häufig ein angeborener Herzfehler.

Der Augenbefund ergibt einen Epikantus, Hypotelorismus, Strabismus (Auswärtsschielen) und eine mongoloide Lidachsenstellung. Seltener beobachtet man einen Nystagmus, Katarakt, retinale Veränderungen (blasse Papille, Salz-und Pfefferfundus, Hypoplasie der Retina, der Choroidea und des N.opticus, vermehrte Netzhautgefäßschlängelungen) und eine herabgesetzte Tränensekretion, ähnlich wie es beim Riley-Day-Syndrom zu finden ist.

Detailliert konnte bei einer Duplikation des Chromosom Nr.5 eine Hornhauttrübung und bei einer Duplikation des kurzen Armes (5p) Kolobome der Iris, Choroidea und Retina gefunden werden.

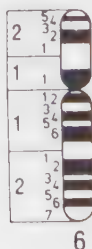


CHROMOSOM NR.61. partielle Trisomie des langen Armes Chromosom Nr.61.2 Anamnese:

- zwei Totgeburten bei Geschwistern der Eltern aus unbekannter Ursache
- Eltern mit normalem Karyogramm
- eine gesunde, 19-jährige Tochter
- die Mutter der Patientin hatte im 3.Schwangerschaftsmonat einen grippalen Infekt
- Chromosomenbefund der 11-jährigen Patientin : 46,(XX), t (4) (6q21-6qter) bei zwei normalen Chromosomen Nr.6 ; es besteht demnach eine partielle Trisomie des langen Armes von Chromosom Nr.6 mit Translokation an das Chromosom Nr.4
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
 - psychomotorischer Entwicklungsrückstand bei schwerer Mikrocephalie
 - haken-bzw.schnabelförmig prominente Nase
 - Zahnanomalien
 - Minderwuchs
 - Trichterbrust
 - angeborene Hüftgelenkdysplasie
 - auffälliges Hand- und Fußleistenmuster

1.2 Augenbefund:

- hochgradige Myopie (-16 bis -17dpt)
- Enophthalmus

1.3 Genkarte:

1.4 Stammbaum:

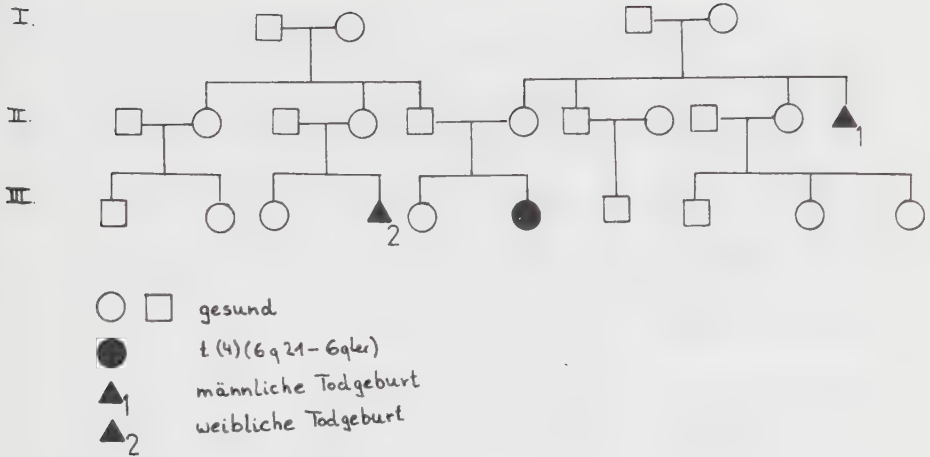


Abb.: FUELLE

Autor : J.Sverjcor und M.Geisler
 Monatsschrift für Kinderheilkunde , 127, 212-214 (1979)

Weitere Augenbefunde bei Chromosomenaberrationen des Chromosom Nr.6 :

dup (6) (q21-qter) : - antimongoloide Lidachsenstellung
 - Blepharophimose

dup (6) (pter-p22) : - Ptosis
 - Katarakt
 - Microcornea
 - Mikrophthalmus

r (6) : - Makrocornea
 - Microcornea
 - congenitaler Glaukom

CHROMOSOM Nr.7

In der Literatur wurde bisher die Trisomie des langen Armes +7q beschrieben. Hierbei ist an klinischen Zeichen beschrieben :

Niedriges Geburtsgewicht, geistige Retardierung, große Fontanelle, kleine Nase, Kiefer-Gaumenspalte, Mikrognathie besonders des Unterkiefers, große Zunge, tiefansetzende Ohren und Skelettanomalien.

Im Augenbefund zeigte sich eine enge Lidspalte und Hypotelorismus. Genauere Zuordnungen ergeben zusätzlich :

del (7) (q22-q32) : - congenitales Glaukom
 - Makrocornea

del (7) (q32-qter) : - retinale Atrophie und Dystrophie und Atrophie
 des N.opticus

dup (7) (q32-qter) : - Katarakt

dup (7) (q22-qter) : - Kolobome der Iris, Choroidea und Retina

Genkarte:



CHROMOSOM Nr.8

In der Literatur findet sich vor allem die Beschreibung des Merkmalkomplexes der Trisomie des Chromosoms Nr.8 , gebildet aus :

Schweren Schädeldeformitäten, hoher Gaumen, deformierte Ohren, kleiner Unterkiefer, Mißbildungen der Wirbelkörper und Rippen, eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke mit charakteristisch gefurchter Haut über den Gelenken.

Im Augenbefund zeigt die Trisomie des Chromosom Nr.8 :

antimongoloide Lidstellung, Ptosis, Strabismus, Hornhauttrübung, congenitales Glaukom, Kolobome der Iris, Choroidea und Retina und retinitis pigmentosa.

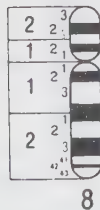
Bei der Deletion des kurzen Armes von Chromosom Nr.8 ergibt der Augenbefund folgendes Bild :

bilaterale Aniridie, Glaukom, Megacornea und Vorderkammerkatarakt.

Zusätzlich ist die Inzidenz eines unilateralen Wilmstumors erhöht.

Bei der Deletion des langen Armes von Chromosom Nr.8 zeigte sich folgender Augenbefund :

del (8) (8q13-q22) : Kolobome der Iris, Choroidea und Retina

Genkarte:

CHROMOSOM Nr.91. Perizentrische Inversion Chromosom Nr.91.1 Anamnese:

- die Mutter des Patienten ist Trägerin einer perizentrischen Inversion des Chromosom Nr.9
- Großmutter und Mutter erkrankten an der von Recklinghausen Krankheit
- zwei gesunde, ältere Geschwister
- Chromosomenbefund des Patienten : 46,(XY), inv.(9)
- intrauterine Wachstumsverzögerung, beruhend auf einem niedrigen Östriol- und Gonadotropinspiegel während der Schwangerschaft
- Patient verstarb im Alter von 16 Wochen an Herzversagen
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
 - Oesophago-Tracheal-Fistel
 - congenitaler Herzfehler

1.2 Augenbefund:

- Mikrophthalmus (17 x 17 x 17 mm)
- bilaterale Uveakolobome
- Mikrocornea
- Katarakt (Linse nach unten hinten dislociert)
- Einwucherung von mesenchymalem Gewebe in den N.opticus
- Prolaps von dysplastischem Retinagewebe an der Papille und am N.opticus
- kleine Knorpelinseln nahe der Sklera (= eventuell abnorme Differenzierung aus der Neuralleiste)

1.3 Genkarte:

1.4 Stammbaum:

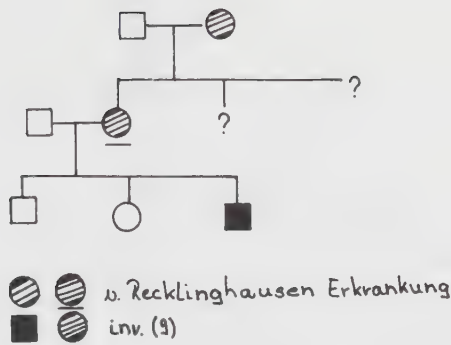


Abb.: FUELLE

1.5 Diskussion:

Bei dem beschriebenen Fall handelt es sich um einen unbekannten Mißbildungskomplex mit Mikrophthalmus, Oesophago-Tracheal-Fistel und congenitalem Herzfehler.

Autor : K.Lillquist, M.Warburg, S.R.Andersen und I.Hägerstrand
 Hum.Genet. , Vol.25 , pp 121-123 (1982)

2. Interstitielle Deletion am Chromosom Nr.9

2.1 Anamnese:

- Familienanamnese unauffällig
- Chromosomenbefund des Patienten :
 46,(XY),del (9) (q11-q21) , mit zusätzlichem
 Euchromatin bei einer de novo Deletion
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- Entwicklungsverzögerung
- Gesichtsanomalien

2.2 Augenbefund:

- Hypertelorismus
- Strabismus
- Kolobome der Choroidea beidseits (rechts mit
 Einbeziehung des N.opticus)

2.3 Genkarte:



2.4 Diskussion:

Die Deletion des Euchromatin allein ist wahrscheinlich verantwortlich für das klinische Bild.

Autor : L.Wisniewski, G.Purdy, T.Hassold, C.Wilson, K.Bentley, E.Hackel
und J.v.Higgins
Tr.Am.Ophth.Soc. (1980)

Zusammenfassung Chromosom Nr.9

In der Literatur findet sich vor allem die Trisomie des kurzen Armes des Chromosom Nr.9 als dup (9p).

Dieser chromosomale Fehler ist gekennzeichnet durch geistige Retardation, Mikrocephalie, flache Stirn, Knollennase, kurze Oberlippe, abstehende Ohren, Hypoplasie der Phalangen, abnorme Falten und Dermatoglyphen der Hände.

Die Augen zeigten folgende Veränderungen :

Antimongoloide Lidstellung, Enophthalmus, Strabismus, Keratoconus, retinitis pigmentosa und verschiedene Kolobome.

Desweiteren wurde die Deletion des kurzen Armes del (9p-) beschrieben. Das klinische Bild zeigt eine prominente Stirn, flachen Hinterkopf, mongoloide Lidstellung und Hypertelorismus.

Ringbildungen des Chromosom Nr.9 führen zu folgendem Bild :

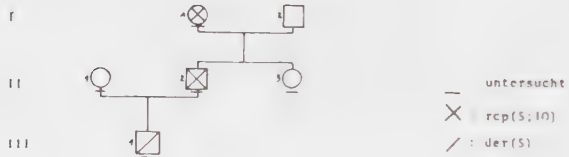
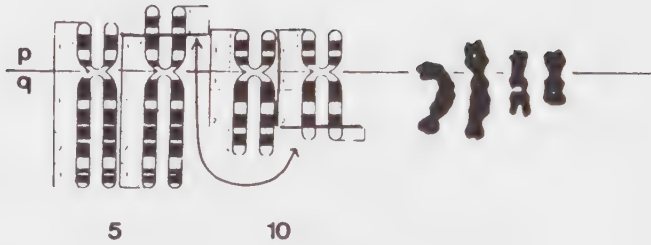
Hypertelorismus, Strabismus (links auswärts), mongoloide Lidstellung, Epikantus und Exophthalmus mit Mikrocephalus.

CHROMOSOM Nr.101. Familiäre reziproke Translokation mit partieller Trisomie1.1 Anamnese:

- der Vater ist Träger einer Translokation :
46,(XY), -5, -10; rcp (5;10) (5qter-5p15::10q24-10qter;
10pter-10q24::5p15-5pter) mat.
- die Mutter des Vaters war ebenfalls Trägerin dieser
balancierten, reciproken Translokation
- Chromosomenbefund des Patienten :
46,(XY), -5, +t (5;10) (5qter-5p15::10q24-10qter) pat.,
somit besteht eine Trisomie : 10q24-10qter
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- greisenhaftes Aussehen
- hypotone Muskulatur
- Makroglossie
- Dystrophie

1.2 Augenbefund:

- Hypertelorismus

1.3 Genkarte:1.4 Stammbaum:

I/1 : 46,XX,-5,-10,+rcp(5;10)(p15;q24)
 II/2 : 46,XY,-5,-10,+rcp(5;10)(p15;q24) mat.
 III/1 : 46,XY,-5,+der(5)pat.

Autor : H.Zierler, A.Behmel und W.Rosenkranz
 Wiener Klinische Wochenschrift , Heft 11 , (1980)

Zusammenfassung Chromosom Nr.10

Bei der Deletion des kurzen Armes des Chromosom Nr.10 beobachtet man einen Mikrocephalus, prominenten Hinterkopf, antimongoloide Lidstellung und flache Orbita.

del (10) (pter-pl3) : - Katarakt
- retinale Atrophie

dup (10) (q11-q22) : - Kolobome der Iris, Choroidea und Retina

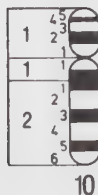
dup (10) (pter-pl3) : - Ptosis
- retinale Atrophie
- Katarakt

dup (10) (q24-qter) : - Katarakt
- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina
- retinale Atrophie
- Makrocornea

dup (10) (q25-qter) : - Mikrophthalmus
- Mikrocornea

r (10) : - Kolobome der Iris, Choroidea und Retina
- retinale Atrophie
- retinitis pigmentosa

Cenkarte:



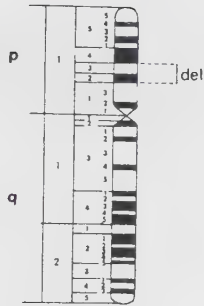
CHROMOSOM Nr.111. Deletion 11p-1.1 Anamnese:

- Mutter im Alter von 24 Jahren erkrankt an einem Stein-Leventhal-Syndrom. Bei der Geburt der Patientin war die Mutter 26 Jahre alt.
Im Alter von 35 Jahren wurde bei der Mutter ein Karzinom der Mamma diagnostiziert und eine totale Mastektomie durchgeführt.
- Beim Vater wurde im 6.Lebensjahr eine Hyperthyreose festgestellt.
- Die Patientin hat zwei jüngere und gesunde Geschwister.
- Eine mütterliche Tante leidet an geistiger Retardation.
- Ein mütterlicher Onkel ist Träger eines congenitalen Katarakts.
- Chromosomenbefund der Mutter :
47-zählige Zellen mit einem extra D-akrozentrischen, großen Chromosom mit untypischer Bänderung.
- Vater ohne strukturelle Veränderungen der Chromosomen
- Chromosomenbefund der Patientin :
46,(XX), del (11) (11p-pl4::pll-llqter) ; mit Verlust der Bande 11p12 und 11p13 ; zusätzlich eine blasse Bande 11p11 mit teilweisem Verlust.
Körperlicher Untersuchungsbefund der 19-jährigen, schwarzen Patientin :
- geistige Retardation (IQ 45)
- Kleinwuchs
- Brachydaktylie
- Ohrendeformitäten
- bilaterale 7. Halsrippe und 12. Rippe links hypoplastisch
- doppeltes Nierenbecken links (bifid-collection-System)
- LDH-Isoenzym-Synthese bei der Patientin und ihrer Mutter vermindert (50%-ige Abnahme im Plasma, 25%-ige Abnahme im Erythrozyten)

1.2 Augenbefund:

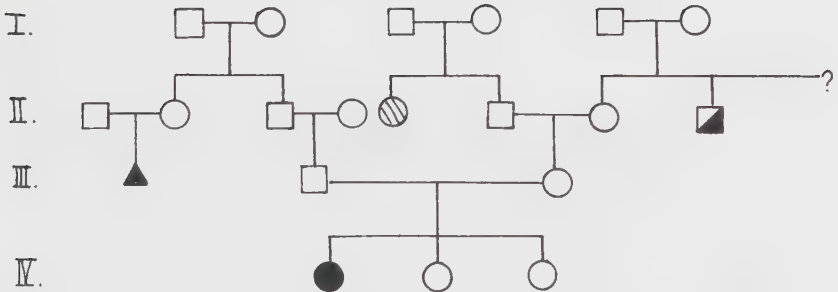
- bilaterale Aniridie mit intraoccularem Druckanstieg und bilateralem Tränenangangsverschluß (mit Dakryozystitis)
gefolgt von exzessivem Tränenfluß
- Nystagmus beginnend in der 1.Lebenswoche
- posteriorer, subkapsulärer Katarakt (linkes Auge)
- Ptosis bilateral
- fehlender Fovealreflex
- corneale Gefäß einsprossung
- N.opticus unauffällig

1.3 Genkarte:



Chromosome II

1.4 Stammbaum:



- Deletion 11p-
- ▨ geistige Retardation
- ▧ Congenitaler KATARAKT
- ▲ Totgeburt

1.5 Diskussion:

Der Verlust der 11p13 Bande hat Aniridie zur Folge (hier im hemizygoten Zustand). In diesem Zusammenhang kann auch der Synthesedefekt des Isoenzym erklärt werden. Das Gen zur LDH-A Synthese muß auf dem Chromosomenstück 11p12 liegen und das Gen zur LDH-B Synthese auf Chromosom Nr.12 , da Defekte an diesen Chromosomenteilten immer mit einer Synthesestörung des jeweiligen Enzyms einhergehen.

Autor : M.I.Kaiser-Kupfer, B.J.Witte und N.Papadopoulos
Tr.Am.Ophth.Soc. , Vol.79 (1981)

2.Klinikfall: Aniridie bei normalem Karyogramm

2.1 Anamnese:

- Familienanamnese der Patientin leer
- Patientin bei der Untersuchung ein Jahr alt
- Geburtsgewicht 3370 g ,Größe bei Geburt 51 cm
- normale Entwicklung
- kein Anhalt für Wilmstumor

2.2 Augenbefund:

- Aniridie (beidseitig, angeboren und sporadisch)
- vordere Polkatarakte, d.h. beidseits Catarcta congenita
- Blindennystagmus (manifeste Pendelbewegung und Rucknystagmus)
- Folgebewegungen auf Licht und Gegenstände werden gut ausgeführt.

2.3 Genkarte:

Eine Chromosomenanalyse zum Ausschluß eines 11p- Chromosomendefekts ergab ein normales Karyogramm. (11p- wird autosomal-dominant vererbt)

Autor : P.Fuelle

Augenklinik München (1983)

3. erbliche Chromosom 11 Kurz-Arm-Deletion

3.1 Anamnese:

- Die Eltern sind nicht miteinander verwandt und die Familienanamnese ist unauffällig.
- mütterliche Chromosomenfehlverteilung :
46,(XX), der (11) (pter-pl4::pll.3-q22::pl4-pll.3::q22-qter) mit Chromosom 11-Shift
- Die Patientin ist das erste Kind einer 15-jährigen Mutter und eines 31-jährigen Vaters.
- Die Patientin hat den folgenden Chromosomendefekt von der Mutter :
46,(XX), del (11p-) (pter-pl4::pll.3-qter)mat.
Körperlicher Untersuchungsbefund :
- Entwicklungsverzögerung
- muskuläre Hypotonie
- Agenesie des hinteren Corpus callosum und Defekt am Tentorium cerebelli
- bilateraler Hörverlust

3.2 Augenbefund:

- Aniridie
- bilateraler, nukleärer Katarakt
- Bergmeister'sche Papille links
- Nystagmus
- Ptosis

3.3 Genkarte:



Fig 5.—A. Normal chromosome 11 schematically illustrating portion of short arm that is shifted to long arm in abnormal maternal chromosome 11. B. Proband's abnormal chromosome 11 schematically illustrating short-arm deletion and normal long arm. C. Maternal abnormal chromosome 11 schematically illustrating intrachromosomal shift that caused proband's short-arm deletion of chromosome 11.

3.4.Diskussion:

Der Chromosomenbefund der Patientin zeigt eine Rekombinante (del 11p), resultierend aus dem Crossing-over zwischen dem mütterlichen unbalancierten Chromosom Nr.11 und dem normalen Chromosom Nr.11. Crossing-over Region war proximal von 11q, woraus die interstitielle Deletion 11p(11p11.3-11p14) entstand.

Autor : V.M.Riccardi und U.Francke
Ophthal. AAO , Vol.86 (June 1979)

4. Deletion Chromosom 11p13 mit Aniridie

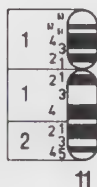
4.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer
- Chromosomenbefund des Patienten :
46,(XY), del (11) (pter-p13::p11-qter)
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
 - geistige und körperliche Entwicklungsverzögerung
 - echter Hermaphrodit : äußere und innere Geschlechtsorgane doppelt angelegt mit bilateralem Kryptorchismus, Hypospadie, Uterus- und Vaginalanlage.
 - bilaterale Gonadoblastome (ohne Wilmstumor)
 - Katalasemangel

4.2 Augenbefund:

- bilaterales Glaukom
- Aniridie

4.3 Genkarte:



4.5 Diskussion:

Die Deletion am Chromosom 11p13 ist verantwortlich für das Syndrom der Aniridie verbunden mit Geschlechtsanlagestörungen und Katalasemangel.

Autor : J.-L. Dufier, Le Hoang Phug, C.Fekert, De Grouchy, J.C. Turleau,
Ch.Haye und P.Schmelck
Hum.Genet. (1982)

5. Deletion Chromosom 11p13 mit Aniridie

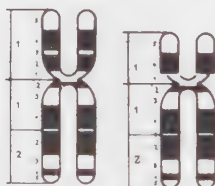
5.1 Anamnese:

- Familienanamnese unauffällig
- Eine Virusinfektion während der Schwangerschaft wurde ausgeschlossen.
- Chromosomenbefund der Patientin :
46,(XX), del 11 (pter-pl3::pll-qter) ;die Bande pl3 und pl2 des kurzen Armes fehlen.
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- geistige Retardation
- bilaterale Gonadoblastome ohne Wilmstumor
- Rotation der linken Niere

5.2 Augenbefund:

- bilaterale Aniridie
- Katarakt
- bilateral keine Foveareflexe

5.3 Genkarte:



5.5 Diskussion:

Das Gen, welches verantwortlich ist für die normale Entwicklung der Iris und Primordialstrukturen der Nieren und / oder primitiven Gonaden, wird auf dem Chromosomteilstück 11p12 und 11p13 vermutet.

Die meisten Fälle von Gonadoblastomen wurden bei Patienten mit 46 XY ; 45 XO / 46 XY-Mosaiken ohne Augenmißbildungen gefunden.

Desweiteren wurde Aniridie auch bei perizentrischer Inversion des Chromosom Nr.9 (Typ I) beobachtet.

Autor : S.Ry Andersen, P.Geertinger, H.W.Larsen, A.Parving und M.Warburg.
Ophthalmologia , Basel 176 : 171 - 177 (1978)

6. Deletion 11p- mit Translokation t (8p+;11q-)

6.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer
- Chromosomenbefund:
interstitielle Deletion des kurzen Armes an
Chromosom Nr.8, del (11q-)
- unilateraler Wilmstumor

6.2 Augenbefund:

- congenitale Aniridie
- sekundäres Glaukom
- Mikrophthalmus
- Strabismus
- Nystagmus
- Katarakt
- ektope Linse
- Dystrophie der Cornea
- Hypoplasie der Macula

6.3 Genkarte:



6.5 Diskussion:

Bei 33% der "sporadischen Aniridie-Träger" beobachtet man die Entwicklung eines Wilmstumor innerhalb des ersten Lebensjahr, wobei bilaterale Tumore 50-mal häufiger vorkommen als unilaterale Tumore.

Es besteht weiterhin die mögliche Verbindung der autosomal-dominant vererbten Aniridie mit dem Chromosom Nr. 2, da ein Synthesedefekt der sauren Phosphatase 1 (vermuteter Genort auf dem kurzen Arm von Chromosom Nr.2) häufig zusammen mit dieser Form der Aniridie beobachtet wurde.

Getrennt wird davon die sporadische Aniridie begleitet vom Wilmstumor bei 11p- Chromosomenaberration.

Das bedeutet, daß es zwei unabhängige, genetische Mechanismen bei der Entstehung der Aniridie geben muß.

Autor : H.S.Berlin und R.Ritch

The Mount Sinai Journal of Medicine ; Vol.48 No.2 (April 1981)

7. Deletion am Chromosom Nr.11 (11q-)

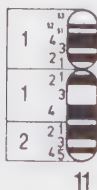
7.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer, Vater und Mutter mit normalem Karyogramm
- Chromosomenbefund des Patienten :
46,(XY), del (11), (qter-11q23::11qter)
Körperlicher Untersuchungsbefund :
- tiefangesetzte Ohren
- hoher Gaumenbogen
- lange Oberlippe
- kurzer Nacken
- weiter Mammillenabstand
- Flexionskontraktur der Knie- und Ellenbeugen
- tiefpigmentierte Haut
- congenitaler Herzfehler
- Thrombopenie
- hämolytische Anämie
- Der Patient verstarb am 22.Lebenstag an Herzversagen.

7.2 Augenbefund:

- Blepharoptosis
- Hypertelorismus
- inferonasales Kolobom der Choridea, Retina und Iris im linken Auge
- Uveakolobome beidseits mit einer Entfernung von drei Nerveintrittsdiametern vom N.opticus
- retinale Reduplikation (Photorezeptoren zueinander)
- retinale Dysplasie
- Linsentrübung der Linsenhinterflächen
- Katarakt

7.3 Genkarte:



8. Deletion Chromosom 11p- und Translokation

8.1 Anamnese:

- Eltern im fünften Familiengrad miteinander verwandt
- Vater leidet seit Geburt an Epilepsie
- Karyogramme beider Eltern unauffällig
- Chromosomenbefund des Patienten :
46,(XY), t (4;7;15) (q212;p14;q26) del (11) (p13p14)
- geistige Retardation
- Entwicklungsverzögerung
- bilaterale Gonadoblastome
- männlicher Pseudohermaphrodit
- Hypospadie
- Kryptorchismus
- Katalase-Aktivitätsmangel

8.2 Augenbefund:

- bilaterales Glaukom
- bilaterale Aniridie
- bilaterale Hornhauttrübung

8.3 Genkarte:

De-novo-Komplex einer Drei-Chromosomen-Umordnung

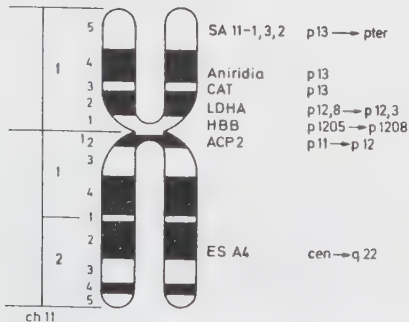
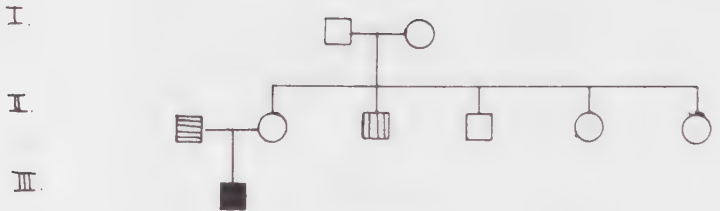


Fig.5. Gene mapping of chromosome 11 showing the gene assignments discussed in the text

8.4 Stammbaum:



-  unilateraler Kryptorchismus
 Epilepsi
 Patient : t (4;7;15)(q242;p14;q26) del(11)(p13p14)

Abb.: FUELLE

Autor : C.Turleau, J.de Grouchy, J.L.Dufier, Le Hoang Phue, P.H.Schmelk,
 R.Rappaport, C.Nihout-Fekete und N.Diebold
 Hum.Genet. 57 : 300 - 306 (1981)

9.

Die Autoren beschreiben die Assoziation der Aniridie mit dem Wilms tumor, Urogenitalabnormalitäten und geistiger Retardation. 90% Ihrer Fälle mit Deletion 11p- und Aniridie entwickelten einen Wilms tumor. Das Gen, welches den Wilms tumor auslöst, wenn es defekt ist, muß dicht neben dem Gen liegen, welches bei Defekt Aniridie verursacht (und andere Symptome). Nicht jeder Patient, der die Deletion 11p- trägt bekam einen Wilms tumor, folglich muß es zusätzlich einen Umweltfaktor geben, der die Tumorentwicklung unterstützt (Untersuchung eines Patienten-Zwillingspaars mit Deletion 11p- und Aniridie zeigte, daß nur ein Zwilling an einem Wilms tumor erkrankte).

Autor : G.B.Kolata
 Science , Vol.207 (29.Februar 1980)

10.

Die Autoren beschreiben die Heterogenität von Aniridie, Wilmstumor und deren Assoziation bei der Deletion des kurzen Armes von Chromosom Nr.11 (11p-).

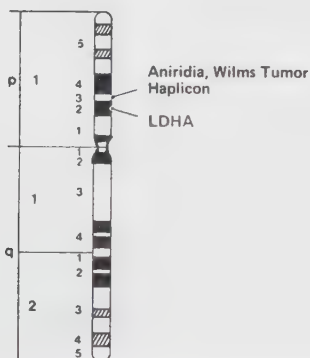
Bei der autosomal-dominant vererbten Aniridie finden sie folgende Merkmale:

geistige Retardation, Wilmstumor und typische Augenbefunde (Nystagmus, foveale Hypoplasie, cornealer Pannus, Katarakt und Glaukom).

Bei der autosomal-rezessiven Aniridie beobachten sie : zerebrale Ataxie, mentale Retardation, AGR-Triade und ohne typische Augenbefunde.

Sie definieren die Chromosomenbande 11p13 als Aniridie-Wilmstumor-Haplicon und sind der Meinung, daß nicht der Verlust eines Teilstückes am Chromosom die Gesamtheit der angeborenen Defekte verursacht, sondern daß durch diesen Verlust das gesamte Chromosom in seiner Struktur verändert wird und somit einen komplexen Merkmalsbereich beeinflußt.

Mit Hilfe der Zwei-Schritt-Theorie von Knudson in der Entwicklung von malignen Tumoren, kommen die Autoren zu dem Schluß, daß einige sporadische Tumorentwicklungen begleitet sind von verschiedenen, congenitalen Anomalien und geistiger Retardation, wobei ähnliches für den Wilmstumor zutreffen könnte.



—Schematic representation of normal chromosome 11 showing aniridia-Wilms' tumor haplicon at 11p13 and LDH-A gene locus at 11p12.

Autor: H.M.Hittner, V.M.Riccardi und U.Francke
Ophth.-AAO. , Vol.86 (Juni 1979)

Zusammenfassung Chromosom Nr.11

Die Aniridie steht in engem Zusammenhang mit Defekten am Chromosom Nr.11. Die Frequenz der autosomal-dominanten Aniridie beträgt $1,8 \cdot 10^{-5}$, mit einer Mutationsrate von $4 \cdot 10^{-6}$ pro Gamete und Generation. Aniridie ist meist Teil eines Syndroms betreffend die psychomotorische Entwicklung, die Nierenanlage und die Genitalentwicklung.

m	Chromosomal rearrangement	Mental retardation	Height (per-centile)	Eyes	Sex chromosomes	Genitalia	Tumor	Other
	(8:11)(p21.2;q14.4) del(11)(p140)p1304) parents normal	+	50th	Aniridia, glaucoma, cataracts, megacornea	XY	Slightly ventral orifice of urethra	Unilateral nephroblastoma at 19 months	Partial malrotation of right kidney
	del(11)(p1400p11.3) parents not studied	+	10th	Aniridia, glaucoma, cataracts, ptosis	XY	Coronal hypospadias, no palpable testes, small scrotum	None at 12 years	Obstructive uropathy
	del(11)(p15.1p1208) parents normal	+	25th	Aniridia, glaucoma, cataracts, nystagmus, strabismus, ptosis	XY	Microphallus, perineal hypospadias, unilateral cryptorchidia, anterior urethral diverticulum	Nephroblastoma unilateral (left) at 42 months	Female sex of rearing
	del(11)(p15.1p1305) parents not studied	+	25th	Aniridia, ptosis	XY	Ambiguous genitalia, no müllerian derivative gonads present, hypospadias 3rd degree	None at 8 $\frac{1}{2}$ years	
	del(11)(p13p11) parents normal	+	?	Aniridia, glaucoma, cataracts, nystagmus	XX	Female external genitalia, small gonadal streaks	Benign gonadoblastoma autopsy, 21 months	Mild coloboma of the nares, micrognathia low-set ears, central hearing impairment, abnormally rotated left kidney
	del(11)(p1300p15.1) parents normal	+	?	Aniridia, glaucoma, cataracts	XX		Bilateral nephroblastoma at 36 and 49 months	
	Identical twin of patient 6	+	?	Aniridia, glaucoma, cataracts, exotropia	XX		None at 7 years	Malrotation left kidney
	del(11)(p11.3p14) mother's karyotype: inv(11)(q22p11.3p14)	+	3rd	Aniridia, glaucoma, cataracts, corneal clouding, exotropia, mild ptosis	XX	Normal female	None at 10 months	
	del(11)(p13p14.1) mother's karyotype: inv(2;11)(q32;p13p14.1)	+	5th	Aniridia, cataracts, nystagmus, ptosis	XY	Bilateral undescended testes	Bilateral nephroblastoma at 15 and 36 months	Microcephaly, half brother and aunt both with aniridia, Wilms' tumor had died
	inv(7)(q21.2q3100) del(11)(p1305p1405) parents normal	±	50th	Aniridia, glaucoma, corneal clouding, nystagmus	XY	Ambiguous genitalia, micropenis, hypospadias, normal testicular biopsies, small scrotum	None at 3 $\frac{1}{2}$ months	
	t(4;7;15) (q21.2;p14;q26) del(11)(p13p14) parents normal	+	3rd	Aniridia, glaucoma, corneal clouding	XY	Hypospadias, severe gonadal dysgenesis, presence of müllerian derivatives	Bilateral gonadoblastoma, surgery at 23 months	Catalase deficiency

Patient 1. Ladda et al. 1974; Francke et al. 1979

Patient 2. Smith et al. 1977 (patient AC); Francke et al. 1977 (patient C); Riccardi et al. 1978 (patient 1)

Patient 3. Smith et al. 1977 (patient LM); Francke et al. 1977 (patient B); Riccardi et al. 1978 (patient 2)

Patient 4. Riccardi et al. 1978 (patient 3); Francke et al. 1977 (patient A)

Patient 5. Andersen et al. 1978 a, b; Warburg et al. 1980

Patient 6 and 7. Twins. Cothier et al. 1978; Francke et al. 1978; Maurer et al. 1979; addendum in Riccardi et al. 1978; Riccardi et al. to be published

Patient 8. Hittner et al. 1980

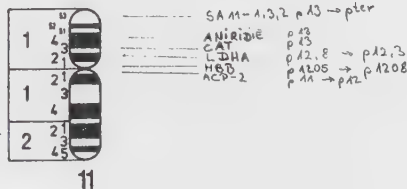
Patient 9. Yunis and Ramsay 1980

Patient 10. Riccardi et al. to be published (case 1)

Patient 11. Present report; Junien et al. 1980 (patient 1)

Der Genlocus für die dominant-vererbte Aniridie soll auf dem kurzen Arm von Chromosom Nr.2 liegen, nahe dem Genlocus für die ACP-1, während die ACP-2 auf Chromosom Nr.11 (cen) nahe 11p13 liegt (Hypothese von der Evolution durch Genduplikation). Dies begründet man durch folgende Enzymdefekte bei Deletion am Chromosom Nr.11 :

- LDH-A vermindert bei Defekten an 11p12.3 bis p12.8
- HBB vermindert bei Defekten an 11p12.05 bis p12.08
- ACP-2 vermindert bei Defekten an 11p11 bis p12
- Katalase-Aktivität vermindert bei Deletion 11p13
- SA 11-1 und 3 (= Zelloberflächenantigene) auf 11p13-pter



Eventuell ist gerade die Katalase bei Patienten mit Aniridie geeignet als Laborindikator für Chromosomendeletionen, welche mikroskopisch nicht sichtbar sind.

Aniridie ist meistens mit mehreren Augenanomalien verbunden, wie da sind : Glaukom, Katarakt, Nystagmus, Ptosis, Strabismus und Hornhauttrübung.

Bei Trisomie des kurzen Armes (11p+), wurden folgende Defekte beschrieben : Enophthalmus, Nystagmus, antimongolide Falte und Strabismus.

CHROMOSOM Nr.12

In der Literatur wurde bei Duplikation des kurzen Armes von Chromosom Nr.12 als typischer Augenbefund die Aniridie beschrieben. Innerhalb des Zeitraums von 1978 bis 1983 fanden sich keine neuen Patientenberichte.

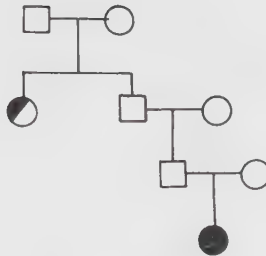
CHROMOSOM Nr.131.Klinikfall: 13q- Chromosomenaberration1.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer
- Tante des Vaters beidseitig erblindet nach Hornhaut-entzündung
- Patientin im 8.SSM geboren ; Geburtsgewicht 2400 g und Geburtslänge : 43 cm
- bei der Geburt hatte die Patientin ein Atemnotsyndrom (keine Asphyxie) mit sechswöchiger Inkubatorpflege und Beatmung
- Chromosomenbefund der Patientin :
46,(XX), del (13) q-
- Körperliche Untersuchung :
- Hirnblutung
- zentrale Koordinationsstörung
- geistige und motorische Retardation

1.2 Augenbefund:

Im Alter von neun Monaten wurde im rechten Auge im temporalen, unteren Quadranten ein großer, prominenter und die Macula überragender Tumor entdeckt und im CT gesichert. Derzeit war im linken Auge die Papille, Macula und mittlere Peripherie unauffällig. Das rechte Auge wurde enucliiert und der histologische Befund ergab ein exophytisch wachsendes, differenziertes Retinoblastom. Es war bereits durch das Pigmentepithel durchgebrochen und in die Aderhaut eingedrungen. Der N.opticus war frei und es bestand keine Aussaat. Eine Behandlung mit Zytostatika oder durch Bestrahlung wurde nicht angeschlossen. Verlaufskontrollen waren bisher ohne Befund.

1.3 Genkarte:

1.4 Stammbaum:

◐ Erblindet

● Patientin ; 46 (XX), del (13)q-

Abb.: FUELLE

Autor : P.Fuelle

Augenklinik München (1984)

2. Deletion des langen Armes von Chromosom Nr.13

2.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer
- beide Eltern 25 Jahre alt
- Patientin mit folgendem Chromosomenbefund:
46, (XX), del 13 :: q13q31
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- geistige Retardation
- hypotrophes Aussehen

2.2 Augenbefund:

- Retinoblastom linkes Auge
- Mikrophthalmus rechtes Auge
- Kolobom der Retina mit Netzhautablösung
- Katarakt linkes Auge

2.3 Genkarte:



2.5 Diskussion:

Das Retinoblastom ist zu 2-10% genetisch verursacht, hierbei ist die Deletion des langen Armes am Chromosom Nr.13 am bekanntesten.

Bei der Deletion des Chromosom Nr.13 findet man unter den Patienten keinen charakteristischen Phänotyp.

Nierbuhr et al. erstellten drei Kategorien, innerhalb deren er die jeweiligen Segmentverluste bestimmten Konstellationen von congenitalen Mißbildungen zuordnete:

- I.Gruppe mit del 11q33 bis q34: geistige Retardation, Mikrocephalus, Hypertelorismus und schräge Lidfalte.
- II.Gruppe mit del prox.11q31 bis q32: geistige Retardation, Mikrocephalus, Verschmelzung der unteren, zwei Metacarpalia.
- III.Gruppe mit del 11q14 und q21: Retinoblastom und wenige typische Merkmale.

Selbst bei der Deletion am langen Arm von Chromosom Nr.13 entwickeln ihre Träger nur in 14% ein Retinoblastom. (Eventuell ist noch ein zweites Gen für die Erbllichkeit des Retinoblastoms verantwortlich)

Ursachen, die zur Deletion führen, sind noch weitgehend unbekannt.

Autor : F.Lods und J.-C.Lambert
Bull. Soc. France (1982)

3. Deletion des langen Armes Chromosom Nr.13 und Translokation

3.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer (Chromosomen der Eltern nicht untersucht)
- Chromosomenbefund des Patienten:
46,(XY), del 13q14 und Translokation zwischen
Chromosom Nr.2 und Nr.10
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- Hypotrophie
- psychomotorische Retardation

3.2 Augenbefund:

- undifferenziertes Retinoblastom des rechten Auges
- Orbitainfektion durch eine Rhinopharyngitis, welche mit Atrophie des linken Auges einherging und enucleiert werden mußte. Im histologischen Befund fand sich ein Retinoblastom ausgehend vom Gewebe des N.opticus (lamina cribrosa).
- chorioretinale Kolobome beidseits
- Iriskolobome beidseits
- Nystagmus rechtes Auge

Autor : M.Woillez, J.C.Dascotte und P.Cousin
B.S.O.F. , 4 , LXXVII , (1977)

4. Trisomie D 13+

4.1 Anamnese:

- Chromosomenbefund der Patientin :
47,(XX), 13+
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- breiter Nasenrücken
- tiefengesetzte Ohren
- abnorme Flexibilität der oberen Extremität
- valgus varum
- Die Patientin verstarb 120 Tage nach der Geburt

4.2 Augenbefund:

- bilaterales, congenitales Glaukom bzw. Buphthalmus
- beidseitige Hornhauttrübung

Autor: S.Kubota und T.Mabuda
Dep.of Ophthalmol.,Toyana Med. and Pharm. Univ. Sugitane Toyama
Japan (1979)

5. Chromosom 13-Deletion-Syndrom und Diskussion der verschiedenen Ätiologien des Retinoblastom

5.1 Anamnese:

- Familienanamnese unauffällig
- Die Patientin hat zwei ältere und gesunde Geschwister
- Chromosomenbefund der Patientin:
46, (XX), int.del (13) (q12-q31) ; d.h. partielle Monosomie für Chromosom Nr. 13
- Mutter bei der Geburt ihres dritten Kindes 38 Jahre und der Vater 39 Jahre alt.
- Mutter erkrankte im 1. Schwangerschaftsmonat an einer Grippe, welche nicht medikamentös behandelt wurde.
- Patientin wurde 20 Tage vor dem Geburtstermin durch eine Sectio geboren
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
 - postnatale Episoden von Krampfanfällen bei der Patientin
 - psychomotorische Retardation
 - dysmorphe Gesichtszüge
 - Muskelhypoplasie

5.2 Augenbefund:

- linksseitiges Retinoblastom, im subklinischen Stadium, d.h. praesymptomatisch entdeckt.

5.3 Genkarte:



5.4 Diskussion:

Die Autoren diskutieren drei Wege der Entstehung eines Retinoblastoms:

1. Das Erkrankungsmuster bilaterales Retinoblastom, Entstehung in der frühen Kindheit und multifokales Auftreten spricht für einen autosomal-dominanten Erbgang.
2. Unilaterales, spätes Auftreten und eine große Tumormasse spricht für eine Somazellmutation mit sporadischem Auftreten.
3. Seltener Ursache eines Retinoblastoms ist die Deletion am Chromosom Nr. 13q14 . (fehlender DNA-Reparaturmechanismus durch die Deletion)

Autor : M.S.Lungarotti, G.Mariotti, C.Quarta, A.Delogu und C.Fiore.
Ophthalmologica , Basel 181 : 245 - 250 (1980)

6. Chromosom Nr.13 und Retinoblastom

6.1 Anamnese:

- Mutter in den ersten Lebensmonaten an bilateralem Retinoblastom erkrankt
- das erste Kind war ein gesunder Sohn
- das zweite Kind, eine Tochter, erkrankte an bilateralem Retinoblastom und verstarb im 3.Lebensjahr trotz Therapie an den Metastasen des Retinoblastoms
- beim dritten Kind, einer Tochter, wurden im Alter von 7 Monaten mehrere Retinoblastomtumore in beiden Augen entdeckt ; nach Therapie keine weiteren Erkrankungen
- Mutter erkrankte im Erwachsenenalter an einem Sekundärtumor, einem squamöszelligen in-situ-Karzinom (Bowen'dermatosis)

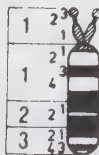
6.2 Augenbefund:

- bilaterales Retinoblastom bei allen drei Patienten

6.3 Genkarte:

- mütterliches Chromosom Nr.13 mit einem schmalen, kurzen Arm mit mittlerer Floureszenz-Aktivität :
46,(XX), var (13) (pll,QFQ 23) mat.1
das zweite Chromosom Nr.13 zeigte keine Floureszenz :
(13) (pll,QFQ 11) mat.2
- väterliche Chromosomen, mit intensiver Floureszenz :
46,(XY), var (13) (pll,QFQ 34) pat.1
und
var (13) (pll,QFQ 12) pat.2 mit schwacher Floureszenz
- der Sohn hat von seinen Eltern folgende Chromosomen:
46,(XY), (13) (pll,QFQ 12) pat.2
(13) (pll,QFQ 23) mat.1
- die lebende Tochter:
46,(XX), (13) (pll,QFQ 34) pat.1
(13) (pll,QFQ 11) mat.2

Somit haben Sohn und Tochter jeweils ein anderes Chromosom Nr.13 von der Mutter geerbt. Dies beweist, daß das Retiniblastomgen auf einer bestimmten Stelle des Chromosom Nr.13 liegt.



6.4 Stammbaum:

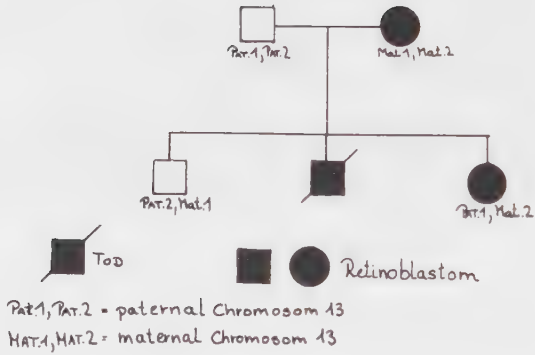


Abb.: FUELLE

Autor : L.A.Knight, H.A.Gardner und B.L.Gallie
 The Lancet , (Mai , 1978)

7. De-novo-Deletion an Chromosom Nr.13q14

7.1 Anamnese:

- Familienanamnese unauffällig
- Patientin mit einem Mosaik-Chromosomensatz :
46,X, -X, -13, + der (X) (13qter-12q12::Xp22-Xqter) ;
+ der (13) (13pter-13q12::Xp22-Xpter) /
46,X, -X, -13, + der (X) (13qter-13q22::13q14
-13q12::Xp22-Xqter), + der (13) (13pter-13q12::Xp12-Xpter),
d.h. eine sekundäre, interstitielle Deletion trat auf nach
der primären, reziproken Translokation, welche ein Mosaik
für zwei, defekte Zelllinien entstehen ließ, eingeschlossen
der de-novo-Deletion der Bande 13q14.

7.2 Augenbefund:

- bilaterales Retinoblastom

Autor : V.M.Riccardi
American Journal of Ophthalmology (September , 1978)

8. Retinoblastom und interstitielle Deletion im Chromosom Nr.13

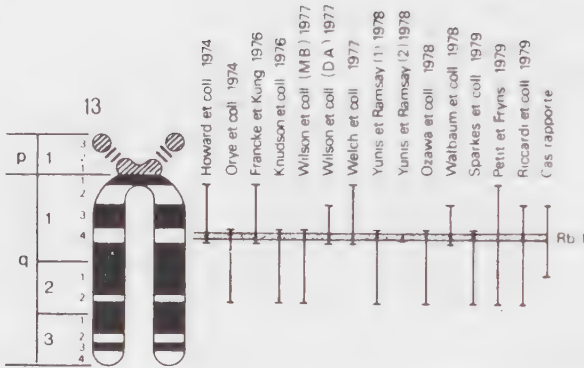
8.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer
- Mutter Trägerin einer Inversion am Chromosom Nr.9
- Patient mit einer partiellen Monosomie 13q :
46,(XY), t (2;10) (q21q24), inv.(9), del (13) (q13q213)
Körperlicher Untersuchungsbefund des Patienten :
- körperliche Entwicklungsverzögerung
- psychomotorische und geistige Entwicklungsverzögerung
- Kryptorchismus
- gestorben an Lebermetastasen im 3.Lebensjahr

8.2 Augenbefund:

- Retinoblastom beidseitig :linkes Auge im Alter von 3 Jahren erkrankt, rechtes Auge 4 Monate später
- Iriskolobome bilateral
- chorioretinales Kolobom des linken Auges, den gesamten

8.3 Genkarte:



— Limites de la délétion intercalaire du bras long du 13 dans les différentes observations de la littérature. Le segment commun à toutes les observations correspond à la bande q14. La monosomie de ce segment peut être considérée comme responsable de l'apparition du rétinoblastome

8.4 Diskussion:

Die Frequenz einer Retinoblastomerkrankung liegt bei 1:20 000 .
Die Autoren geben folgende Häufigkeiten für die Ätiologie des Tumors an:

1.Genmutationen 90-98 % ,davon mit folgender Vererbung :

- 5-10 % familiär-dominant mit 90 %-iger Penetranz, davon 60 % bilaterale und 40 % unilaterale Tumore ; d.h. es liegt eine Keimzellmutation vor, welche übertragbar ist.
- 90-95 % sporadisch und häufig unilateraler, einzelner Tumor (im Gegensatz zur familiären Form, wo häufiger multiple Tumorergebnisse zu beobachten sind)

2.Chromosomenaberrationen 2-10 %

Desweiteren findet sich kein charakteristischer Phänotyp bei Patienten, welche an, durch Deletion entstandenen, Retinoblastom erkrankt sind.

Autor : J.de Grouchy, G.Turleau, M.O.Gabanis und J.M.Richardet
Arch.Fr.Pediatr. , 37 : 531 - 535 (1980)

9. Chromosom 13q- verbunden mit mütterlicher
parazentrischer Inversion

9.1 Anamnese:

- Familienanamnese unauffällig
- Chromosomenbefund der Mutter :
46,(XX), inv. (13) (q12q22)
- Chromosomenbefund der Patientin :
46,(XX), del (13) (q14q22)
- Körperlicher Untersuchungsbefund der Patientin :
- geistige Retardation
- sekundär Tumor (Epitheliom der Haut) fünf Jahre
nach Entdeckung des Retinoblastom

9.2 Augenbefund:

- unilaterales Retinoblastom (Einzeltumor)

9.3 Diskussion:

Die parazentrische Inversion des langen Armes von Chromosom Nr.13 der Mutter wurde an die Tochter vererbt in Form einer anderen Chromosomenaberration. Das betroffene Chromosom der Tochter ist das gesunde Chromosom der Mutter, wobei die Deletion wahrscheinlich aus der Inversion entstanden ist.

Bei der Deletion ist wahrscheinlich ein Gen verloren gegangen, welches ähnlich wie bei der erblichen Form des Retinoblastom, mit einer zusätzlichen somatischen Mutation, tumorauslösend war.

Autor : R.S.Sparkes, H.Mueller und I.Klisak
Science , Vol.203 , No.4384 , pp 1027 - 9 (März 1979)

10.4 Diskussion:

- In diesem Fall ist die Deletion 13q der Tumorzellen eine postzygotische Veränderung, entweder einer Genmutation (an der Stelle 13q14) oder einem spontanem Geschehen folgend.
- Subkulturen der Tumorzellen zeigten eine weitere Veränderung betreffend Chromosom Nr.20 (20q+) und Chromosom Nr.17 (17q) . Es entstand ein unbekanntes Markerchromosom, welches schon bei mehreren, vor allem myeloproliferativen Erkrankungen gefunden wurde.
- Kann eine Genveränderung bei 13q14 prädisponieren zur Tumorgenese ?
Nein, da nur eine kleine Zahl von Retinazellen transformiert ist, obwohl alle Zellen die Deletion tragen. Somit muß eine zweite Veränderung ablaufen, welche entweder genetischen oder epigenetischen Ursprung hat.

Genetische Ursachen:

1. an gleicher Stelle (13q14)
2. am gleichen Gen des homologen Chromosom (dafür spricht die dominante Vererbung, d.h. alle Somazellen tragen mindestens eine der Genveränderungen, die zur Tumorgenese prädisponiert).
3. an anderer Stelle im Genom (bisher nicht beobachtet worden)

Autor : G.Balaban-Malenbaum, F.Gilbert, W.M.Nicols, R.Hill, J.Shields
und A.T.Meadows
Cancer Genetics and Cytogenetics 3, 243 - 250 (1981)

11. bilaterales Retinoblastom bei partieller Monosomie 13

11.1 Anamnese:

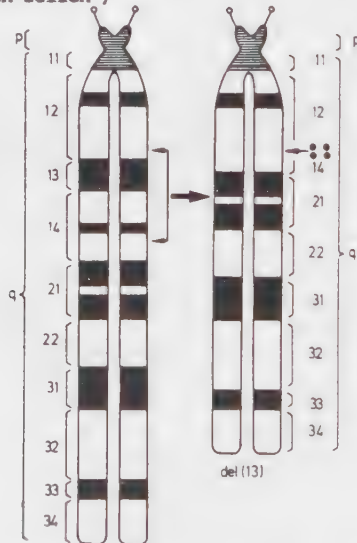
- Familienanamnese leer (eine angeborene Kamptodaktylie 5)
- Patientin 3 Jahre alt am Untersuchungstermin
- milde geistige Retardation
- durch die Erblindung verzögerte psychomotorische Entwicklung

11.2 Augenbefund:

- bilaterales Retinoblastom

11.3 Genkarte:

- ein Chromosom 13 auf 85 % verkürzt mit Deletion der Bande ql3 und distaler Abschnitt der Bande ql2 und ql4, d.h. Bruchpunkte bei 13ql2 und 13ql4
- partielle Monosomie 13 durch interstitielle Deletion (in allen Zellen)



11.4 Diskussion:

Bei der Deletion an Chromosom Nr.13 sind nicht die gleichen Symptome wie bei Trisomie 13 zu finden (z.B.zerebrale Deformitäten). Die phänotypischen Veränderungen variieren je nach Größe des Deletionstückes. Die Monosomie eines hypothetischen Gens verhindert somit die normale Differenzierung der Retina. Dadurch verbleiben die embryonalen Zellen in einem undifferenzierten Stadium, welches wahrscheinlich die Kanzerogenität des Gens erklärt. Möglich wäre noch ein zusätzlicher exogener Faktor (Viral ?) .Eventuell käme auch eine "Haplo-Insuffizienz" in Frage, so daß die Anwesenheit eines normalen Allels ungenügend ist für die normale Funktion des Gens (hier verantwortlich für die Entwicklung der Retina) .

Autor : R.Walbaum, P.Francois, J.-P.Farriaux und M.Woillez
Hum.Genet. 44 , 219 - 226 , (1978)

12. Deletion 13q14-q31

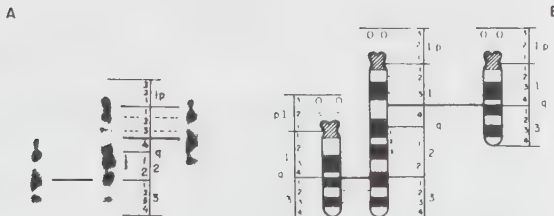
12 Anamnese:

- Familienanamnese leer
- Chromosomenbefund des Patienten :
46,(XY), del (13) (q14-q31)
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- breite Nasenwurzel
- tiefangesetzte Ohren
- lumbale Wirbelmißbildungen
- Bronchiopneumonie mit Kardiomegalie
- hypoplastische Gallenblase
- hypoplastischer Thymus
- Hydronephrose
- Darm stellenweise ohne Mesenterialüberzug
 (colon ascendens und colon transversus)
- Verstorben nach intestinaler Obstruktion

12.2 Augenbefund:

- unilaterales Retinoblastom (im Alter von drei Monaten)
- Hypertelorismus

12.3 Genkarte:



12.4 Diskussion:

Die proximale 13q-Deletion ist mit wenigen phänotypischen Manifestationen verbunden. Es findet sich kein definierbares, klinisches Bild bei der Deletion 13q mit Beteiligung der Bande ql2-q31. In einzelnen Fällen läßt sich ein vermehrtes Auftreten von geistiger und körperlicher Entwicklungsverzögerung beobachten.

Weiter distale Deletionen bilden ein erkennbares, klinisches Bild mit Mißbildungen der Haut, Ohren, Zähne, Augen und Knochen.

Im einzelnen beobachtet man dabei : Kiefer-Gaumenspalten, bifide Uvula, Kolobome der Augen und intestinale Atresien (vor allem bei Chromosom-13-Ring-bildungen).

In dem beschriebenen Fall entsprechen die meisten Symptome denen der Trisomie des Chromosom Nr.13 (= Mesenterialagenesie, Gallenblasenaplasie).

Autor : E.Yunis, R.Zuniga und E.Ramirez.

Hum.Genet. , 56 : 283 - 286 (1981)

13. Deletion 13ql4 , beschrieben an zwei Patienten

13.1 Anamnese:

zu Patient 1:

- Mutter Trägerin einer Insertion im Chromosom Nr.20: 46,(XX), ins (20;13) (p12,ql307,ql4.3)
- Die Schwester der Patientin ist Trägerin einer Trisomie für den Abschnitt 13 ql307ql4.3 : 46,(XX), del 20,ins (20;13)mat. ; die Schwester hat somit das kranke mütterliche Chromosom geerbt, ist aber klinisch völlig gesund.
- nach der Geburt des Patienten brachte die Mutter noch einen weiteren Sohn zur Welt, der den gleichen Chromosomensatz wie die Schwester trägt und gesund ist.
- Chromosomenbefund des Patienten : 46,(XY), del (13) (ql307ql4.3) , Monosomie für den Abschnitt ql4.1, ql4.2 und ql3
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- psychomotorische Retardation

zu Patient 2:

- Familienanamnese leer
- Eltern mit normalem Karyogramm
- Chromosomenbefund der Patientin: 46,(XX), del (13) (ql303ql4.3) , Monosomie für ql4.1., ql4.2 und ql3.

13.2 Augenbefund:

zu Patient 1:

- unilaterales Retinoblastom, diagnostiziert im Alter von 13 Monaten

zu Patient 2:

- bilaterales Retinoblastom im Alter von 20 Monaten
- bilaterale Leukorie
- convergenter Strabismus

13.3 Genkarte:

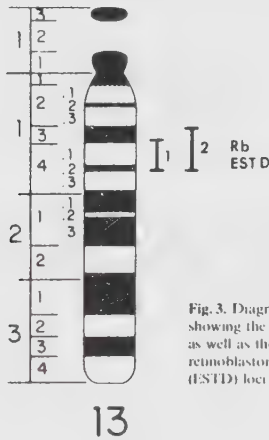
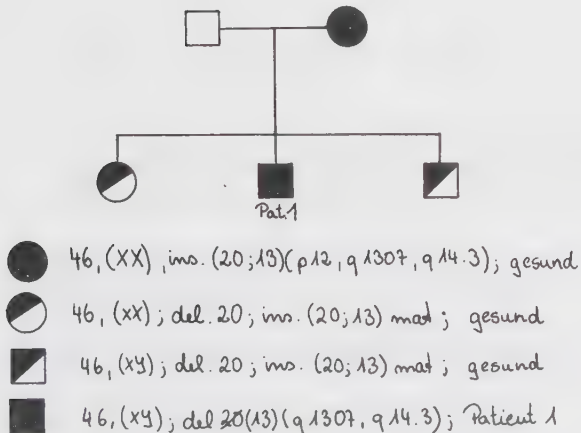


Fig. 3. Diagram of chromosome 13 showing the break-points in cases 1 and 2 as well as the probable location of the retinoblastoma (*Rb*) and esterase D (*ESTD*) loci

13.4 Stammbaum:



13.4 Diskussion:

Die Inzidenz der Retinoblastomentstehung ist 1:20 000, meist sporadisch durch Somazellmutation.

In diesen Fällen muß die 13ql4-Monosomie verantwortlich sein für die Entwicklung des Retinoblastom. Das Retinoblastomgen liegt auf der halben Bande 13ql4 einschließlich der Unterbanden ql4.2 und Teilen von den Banden ql4.1 und ql4.3 .

Ein Hilfsmittel bei der Retinoblastomdiagnostik (bereits aus dem Fruchtwasser), kann die Esterase-D-Aktivitätsmessung sein. Der Esterase-Locus liegt in der unmittelbaren Nähe des Retinoblastom-Locus. Bei beiden Patienten wurde eine verminderte Aktivität gefunden :

Patient Nr.1 :	0,46 %
Schwester des Pat.1 :	1.49 %
Patient Nr.2 :	0,48 %

normale Esterase-Aktivität : 1,01 %

Bei Genmutationen, welche zur Retinoblastomentstehung führen, sporadische und familiäre Fälle, sind die Esterase-Messungen unauffällig. Das bedeutet, daß die Äthiologie des Retinoblastoms durch Deletion verschieden ist von der Retinoblastomentstehung durch Genmutation.

Autor : H.Rivera, C.Turleau, J. de Grouchy, C.Junien, S.Depoisse
und J.M.Zucker

Hum.Genet. , 59 : 211 - 214 (1981)

14. Retinblastom beim zwei Patienten mit 13q-Deletion

14.1 Anamnese:

Bei beiden Patienten wurde folgendes beschrieben :

- congenitale Mißbildungen
- Entwicklungsverzögerung

14.2 Augenbefund:

- unilaterales Retinoblastom bei beiden Patienten

14.3 Genkarte:

Bei beiden Patienten :

- interstitielle Deletion des langen Armes von Chromosom 13q14 und 13q21



Es wurde eine detaillierte Bandenfärbung und Banden-Symptom-Zuordnung aufgestellt. Die optimale Bandenanalyse fand bei mitmetaphasen Chromosomen statt.

Je nach Ausdehnung der Deletion, zeigten die Patienten verschiedene Krankheitsmerkmale. Drei Hauptgruppen wurden aufgestellt :

1. Deletion q33-q34 :

schwere geistige Retardation, Mikrocephalus und Hypertelorismus

2. Deletion q32-q31 :

geistige Retardation, Mikrocephalus (Trigonocephalie), Daumenmißbildungen mit Agenese des Metacarpale 1 und Fusion des Metacarpale 4 mit 5 und schwere Mißbildungen des männlichen Genital

3. Deletion q14-q21 (= interstitielle Deletion) :

Retinoblastom und relativ milde congenitale Defekte (siehe Patienten)

Durch die Bandenfärbung wird ersichtlich, daß 80 % des langen Armes aus schmalen, hellen Banden (q12-q14) und dicken, dunklen Banden (q21 und q31) besteht.

Aus den Untersuchungen resultiert, daß die Deletion der Bande q14 zur Tumorentwicklung (Retinoblastom) prädisponiert.

Autor : J.J.Yunis und N.Ramsay
Hum.Genet. (1981)

15. Zytogenetische Untersuchungen bei Retinoblastompatienten

Es wurden acht Patienten mit Retinoblastomtumor zytogenetisch untersucht. Unter diesen Patienten fanden sich folgende Chromosomenbefunde :

- zwei Patienten mit 13q-del-Syndrom
- zwei Patienten mit einer Chromosom 13-Trisomie
- ein Patient mit einem A-1-Armbruch des unteren Segmentes
- drei Patienten mit normalem Karyogramm
(= sporadische Fälle)

Der Augenbefund ergab in sieben Fällen einen unilateralen und in einem Fall einen bilateralen Tumor. Träger des bilateralen Retinoblastoms war ein Patient, dessen Vater und Großvater bereits an einem Retinoblastom erkrankt waren. Somit muß es sich hierbei um eine dominante Vererbung handeln.

Umgekehrt wurde beobachtet, daß sporadische Fälle von Retinoblastom überwiegend mit unilateralen Tumoren einhergehen.

Beobachtet wurde weiterhin, daß die Deletion des langen Armes von Chromosom Nr.13 mit einem hohem Retinoblastomrisiko einhergeht.

Autor : K.Srinivasa Rao, C.Ramakrishna Rao und G.Radhekrishna
Med. J. Ophthal. , 23, III, 23 (1977)

16. Untersuchungen an 42 Patienten mit Retinoblastom

Kulturen peripherer Blutzellen von 42 Patienten mit Retinoblastom (27 weibliche Patienten und 15 männliche Patienten) wurden über 72 Stunden beobachtet.

Bei drei Patienten wurde ein veränderter Karyotyp gefunden.

16.1 Anamnese:

zu Patient 1 :

- Familienanamnese leer
- Patient am Untersuchungstermin neun Monate alt
- Chromosomenbefund des Patienten :
46,(XY), del (13) (q14.lq14.3) / 46,(XY) (Mosaik)
- bei der Geburt war der Patient asphyktisch
- Klinodaktylie des 5.Fingers beider Hände

zu Patient 2 :

- Familienanamnese leer
- Patientin bei der Untersuchung 18 Monate alt
- Chromosomenbefund der Patientin :
46,(XX), del (13) (q14.lq14.3) / 46,(XX) (Mosaik)
- keine congenitalen Veränderungen

zu Patient 3 :

- Familienanamnese leer
- Patient 10 Monate alt
- Chromosomenbefund des Patienten :
46,(XY), del (13) (q14.lq21.2)
- psychomotorische Retardation
- umbilikale Hernie

16.2.Augenbefund:

zu Patient 1 :

- unilaterales Retinoblastom am rechten Auge; entdeckt im Alter von drei Monaten; Therapie : Enucleation, Bestrahlung und Zytostase

zu Patient 2 :

- Strabismus linkes Auge (im Alter von 12 Monaten entdeckt)
- Leukoria linkes Auge (mit 16 Monaten entdeckt)
- beidseitiges Retinoblastom (mit 18 Monaten entdeckt)

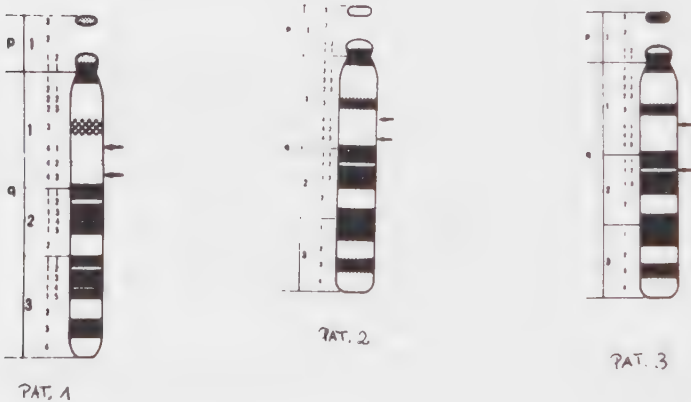
zu Patient 3 :

- Strabismus rechtes Auge (mit 5 Monaten entdeckt)
- Leukoria rechtes Auge
- beidseitiges Retinoblastom (mit 10 Monaten entdeckt)

16.3 Genkarte:

- zu Patient 1 :
- 51 % der Zellen trugen eine 13q14-Deletion
 - der Deletionsgrad betrug 50 %
- zu Patient 2 :
- 9 % der Zellen trugen eine 13q14-Deletion
 - der Deletionsgrad betrug 45 %

Bei dieser G-Banden-Technik sah man, daß besonders die Bande 13q13 in der mittleren Hälfte zwischen Zentromer und der oberen Grenze der Bande 13q21 verändert war.



16.4 Diskussion:

Die Inzidenz des Retinoblastom in Japan beträgt 1:16 391. Davon sind 95 % der Fälle sporadisch und 5 % der Fälle familiär. Das Auftreten des Tumors war zu 33 % bilateral und zu 67 % unilateral.

Autor : T.Motegi
Hum. Genet. 58 : 168 - 173 (1981)

17. Diskussion einer Trägerresistenz und 13q-Deletion bei Retinoblastompatienten

Die Studie erfaßte 27 Patienten mit Retinoblastom. Davon bestand bei 18 Patienten ein bilateraler Tumor (simultanes und intermittierendes Auftreten zusammengefaßt) und bei neun Patienten ein unilateraler Tumor.

Verglichen wurden die Fälle mit Deletion 13q- und mit Veränderungen am Retinoblastomgen. Diskutiert wurde die Möglichkeit, ob es eine vererbte Trägerresistenz gegen die Manifestation des veränderten Retinoblastomgen gibt, insbesondere ein gewebsspezifisches Suppressorgen. Gefunden wurde, daß das Retinoblastomgen eine signifikant, höhere Expressivität (87 %) besitzt, als die de-novo-13q14-Deletion (80 %) .

Der Ätiologie des Retinoblastom werden drei wesentliche Ursachen zugrunde gelegt :

1. autosomal-dominante Mutation mit inkompletter Penetranz und Expressivität (Genträger entweder mit bilateralem oder unilateralem Tumor oder gesund)
2. somatische Mutation am Retinoblastom-Locus durch unbekannte Agentien der Umgebung (meist unilaterale Tumore)
3. Deletion an 13q14 (häufiger unilaterale als bilaterale Tumore und oft kombiniert mit weiteren congenitalen Mißbildungen und geistiger Retardation. Nur 5 % der Fälle aller Retinoblastomerkrankten tragen diesen Defekt.

In der Histologie der verschiedenen Tumorentstehungswege findet sich kein Unterschied. Auch wurde keine Differenz im Erkrankungsalter bzw. Manifestationszeitraum gefunden.

Autor : E.Matsunga
Hum. Genet. 56 , 53 -58 (1980)

18. Interstitielle Deletion 13q

18.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer
- Chromosomenbefund der Patientin :
46, (XX), del (13) (pter-ql2::q22-qter)
Körperlicher Untersuchungsbefund der Patientin :
- geistige und körperliche Entwicklungsverzögerung
- Spaltung des weichen Gaumen und posterioren Teils des harten Gaumens
- Ohrendeformität
- Ileusatresie und Omphalozele

18.2 Augenbefund:

- unilaterales Retinoblastom im Alter von fünf Jahren
(Therapie : Laserkoagulation)

18.3 Genkarte:



18.4 Diskussion:

Die geistige und körperliche Retardation beim 13q-Deletions-Syndrom ist abhängig vom Ausmaß des Deletionsstückes :

- 1.Bruchstellen zwischen ql2-14 : klinisch nur leichte geistige und körperliche Retardation feststellbar
- 2.Bruchstellen zwischen ql2-22 : kraniofaciale-, Skelett-, Augen- und intestinale Anomalien mit schwerer geistiger Retardation

Autor : P.Petit und J.P.Fryns
Ann. Genet. , Vol.22 , No.2 , 106 - 107 (1979)

19. Partielle Triplikation und Deletion von 13q

19.1 Anamnese:

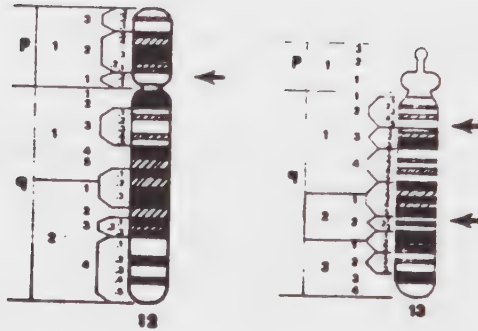
- Mutter und Großmutter sind beide Trägerin einer balancierten (12;13) Translokation. Beide sind klinisch gesund, da das translozierte 13q-Segment nicht inaktiviert ist.
- Chromosomensatz der Schwester des Patienten : 46, (XX), ins (12;13) (12pter-12pll.2::13q22.1-13ql2.5::12pll.2-12qter)mat.
- Körperlicher Untersuchungsbefund der Schwester :
 - normale Geburt (transiente Hyperbilirubinämie)
 - leichte Zahnanomalie
 - Nasenrücken vertieft
 - Hypotonie der Muskulatur (genu recurvatum)
 - auffällige Dermatoglyphen
 - Klinodaktylie (5)
- Chromosomensatz des Patienten : 46, (XY), del(13) (pter-q12.5::q22.1-qter)mat.
- Untersuchungsbefund des Patienten :
 - congenitaler Herzfehler
 - Kryptorchismus rechts
 - diffuse muskuläre Hypotonie
 - verstorben am 111. Lebenstag an rezidivierenden Infekten und Gedeihstörungen

19.2 Augenbefund:

- Patient :
 - kurz nach der Geburt Entwicklung eines zentrolateralen Retinoblastom im linken Auge und eines inferonasalen Retinoblastom im rechten Auge.
 - Das bilaterale Retinoblastom zeigte im histologischen Bild eine Obliteration der synaptischen Nervenverbindungen.
- Schwester des Patienten :
 - im Alter von 21 Monaten normaler Augenbefund

19.3 Genkarte:

Selektive Deletion und Triplikation von Chromosom Nr.13, ausgehend von einer familiären (12;13) Insertionstriplikation. Karyogramme der Mutter und Großmutter mit 44 Chromosomen zeigten eine interstitielle Deletion an Chromosom Nr.13 und Nr.12, wobei das Chromosom Nr.12 im kurzen Arm das translozierte Material von Chromosom Nr.13 eingefügt trägt.



Chromosomal and clinical features of patients having retinoblastoma associated with an aberrant chromosome 13

Patient source	Chromosome abnormality ^a	Parental chromosomes	Age (years) Mother Father	Sex	Birth weight (kg)	Failure to thrive	Psychomotor retardation	Head size	Thumb A/hypoplasia	Other skeletal defects	Visceral defects
1. Proband	*13q-	Mother 45,Xp,13q ^b	34 26	M	2.81	+	+	95 % ^c	0	0	+ ^d
2. Riccardi ^e	13q-	N	- -	M	-	0	+	95 % ^c	0	0	?
3. Riccardi ^f	13q-	N	34 30	F	-	0	+	95 % ^c	0	+ ^g	+ ^h
4. Yunis & Ramsey (1976), Case 1	*13q-	N	- -	M	-	0	+	90 % ^c	0	+ ^g	0
5. Yunis & Ramsey (1976), Case 2	*13q-	N	- -	F	3.5	0	+	90 % ^c	0	+ ^g	0
6. Crose et al. (1977)	45,Xp,13q,del ¹⁰	N	34 30	F	2.33	+	+	MI ¹¹	0	0	0
7. Wilson et al. (1977), Case 3	*13q-	N	26 27	M	2.44	+	+	N	0	0	0
8. Knudsen et al. (1976)	*13q-	N	36 42	F	3.75	0	+	N	0	0	0
9. Francke & Kung (1976)	*13q-	N	29 30	F	3.0	+	+	N	0 ¹²	0	0
10. Howard et al. (1974)	*13q-	N	46 46	F	2.79	+	+	-	0	+ ^g	0
11. O'Grady et al. (1974) Case 1	45,X(13;7) ¹⁰	-	- -	F	-	+	+	-	+	+ ¹⁴	0
12. O'Grady et al. (1974), Case 2	De-	-	- -	F	-	-	-	-	+	+ ¹⁵	0
13. Orye et al. (1974)	*13q-	-	30 30	F	2.60	-	+	10-20 %	0	+ ^g	0
14. Wilson et al. (1972, 1980)	*13q-	N ¹⁶	30 -	F	2.15	+	+	-	0	0	+ ¹⁶
15. Grace et al. (1971), Case 2	45,X(13)	N	- -	F	2.04	-	+	MI ¹¹	0	+ ¹⁶	+ ¹⁶
16. Gey (1970)	13q-	N	27 31	M	2.02	+	+	MI ¹¹	0	+ ¹⁶	0
17. Taylor (1970), Case 2	XX/Dq- ¹⁷	N	16 18	F	2.53	+	+	MI ¹¹	0	+ ^g	0
18. Van Kempen (1966)	Dq- ¹⁸	N	22 30	M	3.60	+	+	?	0	+	0
19. Thompson & Lyons (1965)	Dq-	Mother XX/Dq- ¹⁹	19 20	M	2.58	+	+	MI ¹¹	+	+	-
20. Lele et al. (1963)	Dq-	N	33 29	F	-	-	+	-	0	-	-

19.4 Diskussion:

Diese Arbeit ist eine Studie an einer Familie mit bilateralem Retinoblastom bei hereditärem Chromosomendefekt und partieller Trisomie des großen Segmentes von Chromosom Nr.13.

Trotz der Trisomie 13 in allen Zellen hat die Schwester des Patienten kein Patau-Syndrom, da wahrscheinlich das Segment proximal von 13q12.5 und / oder distal von 13q22.1 tripliziert vorliegt.

In der Literatur wurden bisher keine charakteristischen Merkmale bei Trisomie des Segmentes 13q13 bis einschließlich q22 angegeben und auch bei der Schwester nicht gefunden.

Bei beiden Kindern war die Esterase-D-Aktivität, das Haemoglobin F (ver-
mutet auf der Bande q13.13), die Peptidase B und die TPJ normal.

Der Enzymmarker, die Esterase-D, muß demnach distal von der Bande 13q22.1 liegen.

Die Autoren vermuten, das es kein Retinoblastomlocus gibt, sondern vertreten die "Haplicon-Theorie" :

Das Fehlen des Segments 13q14 verursacht mit großer Wahrscheinlichkeit die Retinoblastomentwicklung, ohne Mutation im Mendel'schen Sinne .

Autor : V.Riccardi, H.M.Hittner, U.Francke, S.Pippin, G.P.Holmquist,
F.L.Kretzer und R.Ferrell
Clinical Genetics : 15 : 332 - 345 (1979)

20. Studie an acht Patienten mit Retinoblastom, wobei ein Patient einen auffälligen Chromosomenbefund zeigte.

20.1 Anamnese:

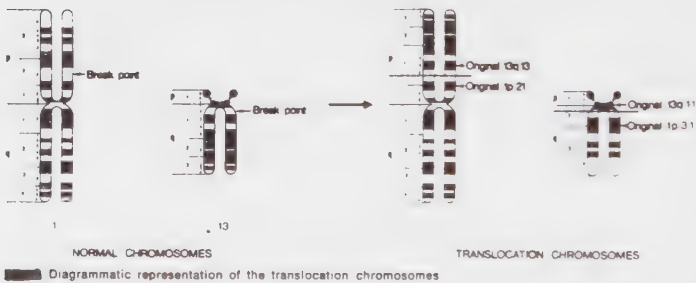
- Familienanamnese leer
- Chromosomenbefund des Patienten :
46,(XY), t (1,13) (p22,q12)
- kein auffälliger Untersuchungsbefund

20.2 Augenbefund:

- unilaterales Retinoblastom im Alter von neun Jahren diagnostiziert

20.3 Genkarte:

- reziproke Translokation von Chromosom Nr.1 und Nr. 13
Bruchpunkt auf Chromosom Nr.13 an der Bande q12 und auf Chromosom Nr.1 an p22, dabei Austausch der diazentrischen Fragmente



20.4 Diskussion:

Bei dem besprochenen Patienten besteht ein Risiko von 1:20, daß die balanzierte Translokation einen Tumor bei den Nachkommen auslöst. Desweiteren zeigte sich, daß hier die Bande q12 betroffen war und dies zu einem Retinoblastom geführt hat. Das bedeutet, daß eventuell der Retinoblastom-Locus weiter distal liegt als bisher angenommen wurde. Bei Patienten ohne weitere Symptome besetzt nur ein Verlust der Bande q21. Größere Defekte verursacht der Verlust der Banden q31-q34 und q14-q12 .

Autor : E.V.Davison, B.Gibson, G.E.S.Akrene und D.F.Roberts
Clinical Genetics : 15 : 505 -508 (1979)

21. Fibroblastenkulturen bei Retinoblastom-del(13)-Trägern

21.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer
- Chromosomenbefund des Patienten :
46, (XY), t (2;10) (q21,q24), inv. (9),
del (13) (q13q212)
Körperlicher Untersuchungsbefund unauffällig

21.2 Augenbefund:

- unilaterales Retinoblastom im 3. Lebensjahr entdeckt

21.3 Genkarte:



21.4 Diskussion:

Es wurde ein erhöhter Chromatidenaustausch bei Patienten mit congenitalen Präkanzerosen bisher beobachtet. Auch bei diesem Patienten wurde in den Fibroblasten eine erhöhte Chromatidenaustauschrate (zwischen 11 und 30 pro Zelle) festgestellt.

Als weiterer Befund ergab sich ein verlängerter Replikationszyklus der del(13)-Zellen.

Autor : C.Turleau, M.-O.Cabanis und J.d.Grouchy
Ann.Genet. , 23 , No.3 , 169 - 170 , (1980)

22. Chromosom 13-q-Deletion und Retinoblastom

22.1 Anamnese:

Patient Nr.1:

- Eltern und ältere Geschwister mit normalem Karyogramm
- Chromosomenbefund des 28-jährigen Patienten :
46, (XY), 13q-
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- mentale Retardation
- congenitale Mißbildungen an den Händen und Füßen
- Krampfanfälle
- rezidivierende Atemwegsinfekte

Patient Nr.2:

- Familienanamnese leer
- Patient am 5.Lebenstag an einer Pneumonie verstorben
- Chromosomenbefund des Patienten :
46, (XY), 13q-
- Untersuchungsbefund des Kopfes :
- Kraniosynostosis
- große Zyste in den hinteren 2/3 der Hirnhöhle

Patient Nr.3:

- Familienanamnese leer
- Chromosomenbefund der siebenjährigen Patientin :
46, (XX), 13q-
- Körperliche Untersuchung :
- geistige Retardation
- körperliche Entwicklung verzögert

22.2 Augenbefund:

Patient Nr.1:

- bilaterale, symmetrische und inferonasale Uveakolome im Alter von 5 Jahren diagnostiziert
- bilaterale Hypoplasie des N.opticus

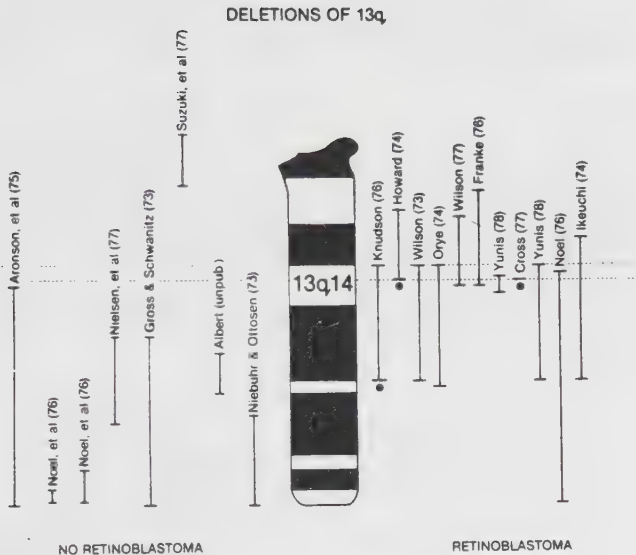
Patient Nr.2:

- inferotemporales Iriskolobom am rechten Auge
- inferonasale Uveakolome beidseits
- Fehlen des retinalen Pigmentepithels beidseits mit teilweise Fehlen der Retina selbst, d.h. Dysplasie der Retina
- N.opticus atrophisch beidseits

Patient Nr.3:

- bilateraler Mikrophthalmus
- multifokale und gut differenzierbare Tumore im linken Auge

22.3 Genkarte:



22.4 Diskussion:

In dieser Arbeit wurden Fibroblasten von Patienten mit der Konstellation 13q- im Karyogramm untersucht, unabhängig davon ob die Patienten ein Retinoblastom hatten. Unterschieden wurde zwischen erblichen oder spontanen Tumorpatienten.

Um die Entwicklung von sporadischen und röntgenologisch induzierten Tumoren zu vergleichen, wurden Fibroblasten von Patienten mit erblichen Retinoblastom und von Patienten mit sporadischem Retinoblastom oder gesunden Kontrollpersonen untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, daß die Fibroblasten der erblichbelasteten Patienten radiosensibler als Vergleichszellen waren.

Ersichtlich wird daraus, daß ein defekter DNA-Reparaturmechanismus bei den familiären Fällen vorliegen muß. Dies könnte auch die hohe Rate an Sekundärtumoren bei diesen Patienten erklären. Genau diese Theorie vertritt auch Knudson in seiner "Zwei-Schritt-Theorie".

Der Vererbungsmodus des 13q- Syndrom ist schwer erstellbar, da die Patienten im allgemeinen sehr früh versterben. Aus dem gleichen Grund beobachtet man bei diesen Patienten kaum die Entwicklung von Sekundärtumoren.

Zu 30 % entwickeln 13q- Träger einen Retinoblastomtumor. An weiteren Augenbefunden konnten gefunden werden:

Ptoxis, antimongoloid Falte, Hypertelorismus, Epikanthus, Mikrophthalmus, Strabismus, Mikrocornea, Glaukom, Iris- und Choroideakolobome.

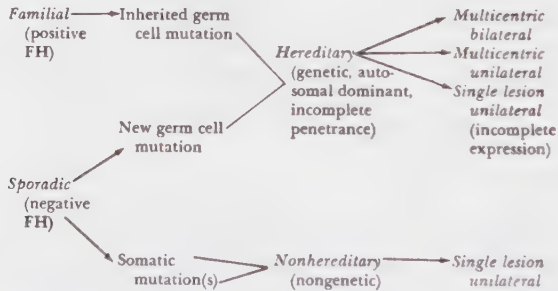
Daraus folgt, daß auf dem langen Arm von Chromosom Nr.13 wichtige Gene für die normale Entwicklung des Auges und besonders der Retina liegen.

Autor : R.R.Weichselbaum, Z.N.Zakov, D.M.Albert, A.H.Friedman, J.Nove
und J.B.Little Ophth AAO , (1978)

23. Klinisch-histopathologische Studie an 82 Patienten mit Retinoblastom zwischen 1963 und 1976.

Ergebnisse:

1. 35-45% der Patienten hatten eine positive familiäre oder genetische Vorgeschichte, d.h. die Mehrheit der Retinoblastompatienten waren Träger neuer Keimzellmutationen und zeigten keine Chromosomenveränderungen.
2. Die Penetranz der erblichen Erkrankung liegt zwischen 70 und 90 %, so daß erkrankte Eltern wieder kranke Kinder bekamen.
3. Gerade das bilaterale Auftreten des Retinoblastom spricht für die Erbllichkeit innerhalb einer Familie.
4. 10-12 % der unilateralen Retinoblastome sind ebenfalls erblich, was für eine inkomplette Phänotyp-Expression spricht.



Classification of hereditary versus nonhereditary patients based on Knudson's two-hit hypothesis. (FH = family history.)

Insgesamt ergibt sich ein autosomal-dominanter Erbgang mit inkompletter Penetranz für das erbliche Retinoblastom.

5. Es besteht ein zeitlicher Unterschied der Entstehung für das unilaterale und das bilaterale Retinoblastom : das unilaterale manifestiert sich etwa im 28.-30. Lebensmonat und das bilaterale deutlich früher im 10.Lebensmonat.
6. Nahe dem "Retinoblastom-Locus" 13q14 liegt die Information für die Synthese der Humanesterase D, welche eventuell ein Labormarker für die Retinoblastomerkrankung darstellen kann. Pathologisch erniedrigte Werte für Esterase D korrespondieren mit einer hemizygoten Erbbelastung.
7. Patienten mit Deletion 13q- ohne Deletion 13q14 entwickeln kein Retinoblastom
8. Viele Retinoblastompatienten entwickeln einen Sekundärtumor, beispielsweise osteogene Sarkome, Angiosarkome, Fibrosarkome, Rhabdomyosarkome, maligne Melanome und Leukämien. Es zeigte sich eine Latenzzeit zwischen beiden Tumorinzidenzen von bis zu 42 Jahren, d.h. es waren keine Metastasen des Primärtumors.

Auch bei den Familienmitgliedern ergab sich eine statistisch höhere Frequenz von Krebserkrankungen als in der Normalbevölkerung (9,6 %). Es finden sich bei Fibroblasten von Genträgern eine höhere Radiosensibilität und somit einen vererbten Defekt in der DNA-Reperaturfähigkeit der gesamten Körperzellen (secondary primary tumors). (nach Nove et al.)

9. Die histopathologischen Untersuchungen an Retinoblastom-Tumoren zeigten, daß alle Formen angenommen werden können : von kleinen, runden und undifferenzierten Zellen mit großen hyperchromatischen Nuclei und niedriger Zytoplasma / Kernrelation mit wenig Mitoseaktivität bis zu gut ausdifferenzierten Zellclustern ähnlich den Retinazellen. Pathognomisch für das Retinoblastom sind die Flexner-Wintersteiner Rosette und die Fleurette. Zu 78 % calcifizieren Retinoblastomzellen, zu 53 % besteht eine endotheliale Hyperplasie und dabei zu 51 % Nekrosen. Choroideale Invasion bzw. Infiltration (bis zu 83%) korreliert mit der Sehnervinfiltration bis zur Lamina cribrosa.

Histopathological findings in retinoblastoma enucleation specimens from MEEI

Histopathological Findings	% of Specimens
Flexner-Wintersteiner rosettes	55
Fleurettes	10
Calcification	78
Bone formation	1
Basophilia	16
Endothelial hyperplasia	53
Necrosis	51

Autor : D.N.Sang, D.M.Albert und P.K.Kuo
The Lancet (1982)

24. Retinoblastom und seine Assoziation zur Deletion an Chromosom Nr.13

Diese Arbeit stellt ein Überblick dar über 20 Patienten mit Retinoblastom, unter welchen drei Patienten mit einer Deletion 13q14 gefunden wurden. Verwendet wurde dabei eine besondere Chromosomenanalysetechnik mit hoher Auflösung.

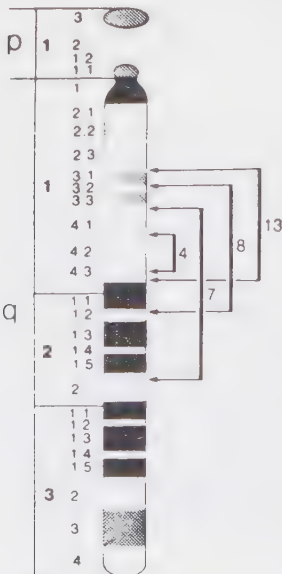
Bei diesen Patienten fand sich zweimal ein bilaterales Retinoblastom und einmal ein unilaterales.

Bei den übrigen 17 Patienten wurde festgestellt, daß bei allen unilateralen Retinoblastomerkrankungen nur das linke Auge betroffen war und in den bilateralen Fällen sich das linke Auge in einem weiter fortgeschrittenen, malignen Stadium als das rechte Auge befand.

Die Verbindung des Retinoblastoms mit dem familiären Auftreten von Neoplasien, beispielsweise das osteogene Sarkom, zeigt das Vorhandensein eines genetischen Faktors, welcher möglicherweise prädisponierend auf eine unspezifische Onkogenese wirkt. Dabei addieren sich möglicherweise onkogenetische Agenzien oder Ereignisse in der Retinaentwicklung und könnten die Retinoblastomentstehung potenzieren.

Somit kann beim Patienten eine Prädisposition für Neoplasien bestehen, jedoch wird die neoplastische Transformation in den Retinazellen erst durch die Deletion am Chromosom Nr.13 verursacht.

Jetzt ist man auf der Suche nach einem "Deletions-Marker", um in die Retinoblastomentwicklung früher eingreifen zu können.



- 4 = PATIENT Nr. 4,
del 13(q14)
- 7 = PATIENT Nr. 7,
del 13(q14-21)
- 8 = PATIENT Nr. 8
del 13(q13-21.1)
- 13 = PATIENT Nr. 13
pT 13(q13-14)

Als typischen Augenbefund bei der Deletion 13q14 gilt das Retinoblastom, während bei der Trisomie 13q14 Hypertelorismus, Strabismus, Nystagmus und Atrophie des N. opticus beobachtet wurde.

In der Genetik sieht man eine strenge Zuordnung der Tumoranordnung und dem Mutationstyp:

Keimzellmutation	-----	bilaterales Retinoblastom
Somazellmutation	-----	unilaterales Retinoblastom
interstitielle Deletion	-----	beide Erscheinungsarten

Autor : M.P.Johnson, N.Ramsay, J.Cerevka und N.Wang
Cancer Genetics and Cytogenetics 6, 29 -37 (1982)

25. Das Retinoblastom = ein Repräsentant der erblichen Neoplasien

Die Autoren beschreiben drei Möglichkeiten der Veränderung an der Bande 13q14 von Chromosom Nr.13 :

- 13q (rb) = mikroskopisch nicht sichtbare Veränderungen
- 13q (-) = interstitielle Deletion
- 13 (-) = Fehlen der Bande

Daraus sind nun theoretisch sechs Kombinationen möglich :

- 13q (rb) / 13q (rb) ; 13q (rb) / 13q (-) ; 13q (-) / 13q (-) ;
- 13q (-) / 13 (-) ; 13 (-) / 13 (-) ; 13q (rb) / 13 (-) ;

Weiterhin sind die Autoren der Meinung, daß das Retinoblastom der einzige Tumor ist, welcher in drei Formen auftreten kann :

1. In der erblichen Form, entsprechend einer Keimzellmutation und einer zusätzlichen Somazellmutation.
2. In der nichterblichen Form, entsprechend zweier hintereinander ablaufender Somazellmutationen, wobei die zweite Somazellmutation der Spontanmutationsrate folgt.
3. In der erblichen Form mit sichtbarer Chromosomenveränderung.

Punkt 1. und 2. stehen im Verhältnis 2:3, d.h. bei einer Mutationsinzidenz von 5:100 000 haben zwei dieser fünf Kinder die nichterbliche Form des Retinoblastoms in ihrem Erbgut.

Beide Mutationen finden am gleichen Gen an homologen Chromosomen statt.

Vergleichsweise gibt es beim Wilms tumor nur zwei Vererbungsmuster, die erbliche und die nichterbliche Form.

Exogene Mutagenzien provozieren ein erhöhtes Tumorrisiko bei Kindern, was zu erhöhten spontanen Mutationsraten entweder in der Keimzelle oder in der Somazelle führt. Somit haben die erbliche und die nichterbliche Form des Retinoblastoms einen ähnlichen Ursprung, da jeweils ein Gen auf Chromosom Nr.13 betroffen sein muß.

Bedacht werden sollte auch, daß nicht jede strukturelle Veränderung am Chromosom mikroskopisch sichtbar ist.

Desweiteren wurde gefunden, daß Genträger zu 1-10 % vor dem 20. Lebensjahr einen Sekundärtumor entwickeln, zu 30 % ist dies ein osteogenes Sarkom. Ein typischer Genträger entwickelt in der Regel 3-4 Tumore im Laufe seines Lebens (Metastasen ausgeschlossen).

Die Rate der gesunden Genträger liegt bei 5 %.

Dies zeigt, daß das Retinoblastomgen eine hohe Penetranz besitzt und somit ein potentes Krebsgen ist.

Ein unilateraler Tumor entsteht zu 40 % bei der erblichen Form und zu 60 % bei der nichterblichen Form des Retinoblastom. Ein bilaterales Tumoreignis ist nur bei der erblichen Form (Neumutation) zu erwarten.

Die Tumorentwicklung beobachtet man nicht nach dem 5. oder 6. Lebensjahr. Dies erklärt man sich aus der Tatsache, daß die DNA-Synthese in den Retinazellen bis zu diesem Zeitpunkt beendet ist und keine weiteren Teilungen im Differenzierungsprozeß nötig sind, also keine Tumorzellen mehr entstehen können.

Fazit :

Die Entschlüsselung der genetischen Ursache des Retinoblastom könnte generell zur Entdeckung der Tumorgense führen.

Autor : Alfred G. Knudson, Jr.

Seminar in Onkology , Vol.5 , No.1 (1978)

26. Ursprung des Retinoblastoms

Die Autoren zeigen die unterschiedlichen Entstehungen des Retinoblastoms durch :

1. sporadisches Auftreten (am Häufigsten)
2. autosomal-dominantes, erbliches Auftreten
3. Deletion des Segmentes auf Chromosom 13ql4 (eher selten)

Im wesentlichen unterscheiden sich die einzelnen Tumore im Altersgipfel und in der Aussaat (bilaterales oder unilaterales Auftreten).

Bei der 13ql4-Deletion beobachtet man zusätzlich einen Enzym-Aktivitätsverlust der Esterase-D . Dies findet man bei der Veränderung am Gen durch Mutation nicht. Interpretieren kann man diese Beobachtungen auf zwei Arten :

- a. es fällt ein anderer Regulationsmechanismus aus
- b. der Esterasemangel führt primär zur Tumorentwicklung

Das Wachstum der Retinazellen wird in der Regel in der fetalen und neonatalen Phase induziert, was gleichzusetzen ist mit dem normalen Wachstum des Auges in der Kindheit. Dieser Wachstumsreiz persistiert somit nur in den ersten Lebensjahren. Nach abgeschlossenem Retinawachstum endet auch dieser Wachstumsreiz (= eventuell durch eine "Wachstum-induzierende-Substanz"). Dieser Mechanismus könnte mit der Esterase-D verknüpft sein, da beim Fehlen der Esterase (und den folgenden Enzymen und Proteinen) sich die Zellen weiterteilen und ein Tumor entsteht.

Genauer beobachtet man eine abnorme Replikation der Retinazellen während der S-Phase der Interphase.

Die Quelle einer "Wachstum-induzierenden-Substanz" könnte in der Zirbeldrüse liegen, da bereits mehrere Fälle von gleichzeitigem Pinealom und Retinoblastom bei Patienten beobachtet wurden.

Autor : R.O.Howard
The Lancet , (August, 1982)

27 Genetik des Retinoblastoms

Die Autoren beschreiben zwei Personengruppen, welche prädisponiert sind ein Retinoblastom zu entwickeln :

1. die hereditären autosomal-dominanten Genveränderungen
2. die Deletion 13q- in den Somazellen

Die Chromosomen des Tumorgewebes bei Patienten mit normalem Leukozyten - Karyogramm zeigten in der Mehrheit der Fälle Deletionen oder totalen Verlust des Chromosom Nr.13.

Die meisten Retinoblastomfälle treten sporadisch auf (= isoliert in einer Familie). Die genetische Beratung wird besonders bei familiärem Retinoblastom (autosomal-dominante Vererbung) empfohlen, da ein Risiko von 40 % für die Nachkommen besteht. Bei einmaligem und sporadischem Retinoblastom in der Familie ist das Risiko für die Kinder zu erkranken 1:20.

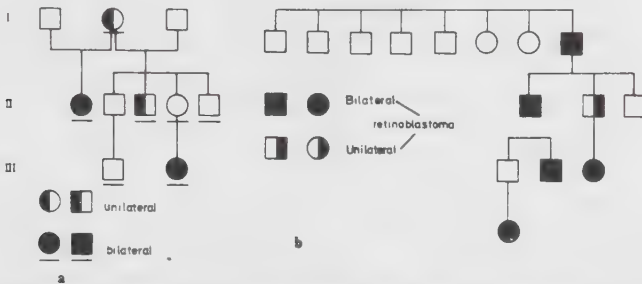
Bisher einmalig wurde in der Literatur 1976 eine Patientin beschrieben, bei welcher im Alter von 9 Monaten wegen Retinoblastoms die Enucleation eines Auges vorgenommen werden mußte und sich ein kontralateraler Tumor im Alter von 51 Jahren entwickelte.

Autor : M.Walbaum
B.S.o.F., 4, LXXVII (1977)

28. Retinoblastom und seine Genetik

1. Der Vererbungsmodus :

Der Vererbungsmodus des Retinoblastom ist autosomal-dominant mit einer 90 %-igen Penetranz. Bei 68 % der vererbten Fälle entwickelt sich ein bilateraler Tumor .



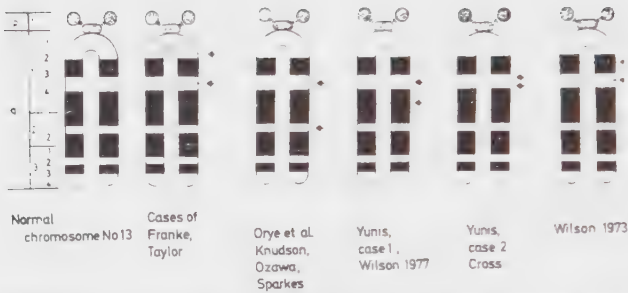
Pedigrees showing a dominant mode of inheritance for retinoblastoma and skipping of one generation. a Vogel (1957). b Migdal (1976)

Die Mehrheit der Retinoblastome treten sporadisch auf, d.h. nur ein Familienmitglied ist erkrankt. Bei diesen sporadischen Fällen beobachtet man nur sehr selten ein bilaterales Auftreten des Tumors.

Sollte dennoch ein bilateraler Tumor oder unilateral mehrere Herde auftreten, so liegt eine Keimzellmutation vor, welche zu 50 % weitervererbt wird. Zusätzlich sind auch 10-20 % der unilateralen, sporadischen Fälle Keimzellmutationen. Die restlichen Retinoblastomerkrankungen werden nicht weitervererbt, da sie auf einer Somazellmutation beruhen.

Die Minderheit der Retinoblastome entsteht durch Deletion 13q14. Hierbei findet sich klinisch außer dem Tumoreignis noch eine variable Symptomatik, bestehend aus geistiger Retardation und milden congenitalen Mißbildungen.

Die Deletion selbst kann isoliert in den Tumorzellen vorliegen, während die übrigen Zellen, beispielsweise die Leukozyten, einen normalen Chromosomensatz haben (eventuell zeigen sie eine erhöhte Chromosomeninstabilität).



Chromosome segments presumed deleted in some R cases with chromosome deletions and translocations

2. Die Mutationsrate :

Die Mutationsrate des Retinoblastoms ist von Land zu Land verschieden, so liegt sie in Deutschland bei $6-7 \cdot 10^{-6}$, in Japan $8 \cdot 10^{-6}$ und in Frankreich bei $5 \cdot 10^{-6}$. Desweiteren wurde beobachtet, daß die Mutationsrate mit dem Alter des Vaters korreliert (wie es der Fall ist bei der Achondroplasia und der Tuberosis sclerosis).

Retinoblastomträger haben ein erhöhtes Risiko an einem weiteren Tumor, wie beispielsweise einem Osteosarkom, zu erkranken.

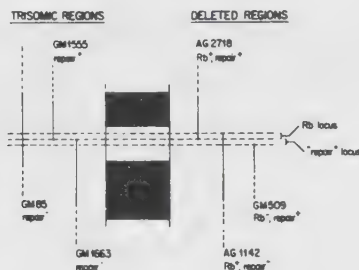
Eine verspätete Mutation wurde diskutiert, welche auf ein instabiles Erscheinen des Gens beruht, d.h. das Gen kann sich in zwei Richtungen entweder zum normalen oder zum mutierten Gen hin verändern (Mosaik).

Autor : F.Vogel

Hum.Genet. 52 , 1 - 54 (1979)

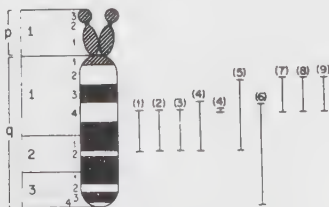
29. Retinoblastom :
Chromosom Nr.13 und In-vitro Radiosensibilität

Es wurden Fibroblastenkulturen von Patienten mit einer Deletion 13q- und partieller Trisomie 13 unter Röntgenbestrahlung clonogenetisch beobachtet. Dabei konnte gezeigt werden, daß zwei der drei partiellen Trisomie- und alle drei partiellen Monosomien Bruchpunkte bei 13q14 unter Bestrahlung zeigen.



Hypothesis which relates the clinical, karyotypic, and in vitro survival characteristics of six diploid fibroblast strains bearing break points in 13q14 with a possible repair-related region and retinoblastoma locus on 13p14.

Die Autoren erklären diese Beobachtung mit der Existenz einer Region auf 13q14, welche verbunden ist mit einer erhöhten Sensibilität der Zellen gegenüber Röntgenstrahlen. Diese Region scheint getrennt, aber dennoch sehr nah am Retinoblastomlocus zu liegen, welcher assoziiert wird mit der gleichen Bande.



Deletions of 13q associated with retinoblastoma. Break points are inferred on the basis of which bands are missing and/or reported interpretations of original investigators. References are to case histories: (1) Knudson et al. (1976); (2) Wilson et al. (1973); (3) Orye et al. (1974); (4) Yunis and Ramsay (1978); (5) Ikeuchi et al. (1974); (6) Noel et al. (1976); (7) Wilson et al. (1977) (includes interpretation of 2); (8) Francke (1976); (9) Howard et al. (1974).

Diese Radiosensibilität spiegelt einen Defekt im DNA-Reparaturmechanismus wider, der in ähnlicher Weise bei Patienten mit Xeroderma pigmentosa oder Ataxia Teleangiectasie gefunden wird. So sieht man beim hereditären Retinoblastompatienten häufig die Entwicklung von Osteosarkomen.

Generell eine erhöhte Radiosensibilität bei Trisomie-Trägern kann nicht als typisch gewertet werden, da bei der Trisomie 21 und 22 normal-radiosensitive Zellen gefunden wurden.

Retinoblastome treten auf als :

1. hereditäre Tumore (autosomal-dominant, multifokales Wachstum, früh im Erscheinungszeitpunkt).
2. sporadische Tumore (häufig unilaterales Auftreten , eine Tumormasse, späterer Erscheinungszeitpunkt).

Autor : J.Nove, J.B.Little, R.R.Weichselbaum, W.W.Nichols und
E.Hoffman.
Cytogenet.Cell.Genet. 6 , 34 - 50 (1979)

30. Genesis and Genetics of Retinoblastoma

Die Autoren kommen in dieser Arbeit zu dem Ergebnis, durch Anwendung der "multistage - Mutationstheorie" von Knudson, daß kein fundamentaler Unterschied in der Ätiologie zwischen dem erblichen und nichterblichen Retinoblastom besteht.

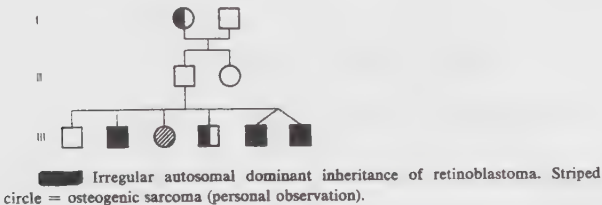
Sie unterscheiden dabei zwei Mutationsformen :

1. Die verspätete Mutation = verspätetes Auftreten der gleichen autosomalen-dominanten Mutation in kolateralen Angehörigen oder Existenz eines prämutierten Allels, welches erblich ist, instabil und chronologisch intermittierend zwischen dem Wildtyp und dem mutierten Allel.
Die Mutation am Retinoblastomlocus findet dann komplett oder verspätet während der Meiose (= Keimzellmutation) oder der Mitose (= Somazellmutation) statt.
2. Die vielschichtige Mutation (= multistage) in den Keimzellen
= $5 \cdot 10^{-6}$ Mutationen pro Gamete und in den Somazellen = $2 \cdot 10^{-7}$ pro Jahr, d.h. in zwei Phasen sind Mutationen möglich.

Zwischen 1930 und 1965 hat sich die Häufigkeit des Retinoblastoms auf 1:20 000 verdoppelt. Frauen und Männer sind im gleichen Verhältnis betroffen.

Von diesen Fällen sind 94 % sporadischen und 6 % familiären Ursprungs. In beiden Gruppen können 40 % erblich werden durch nicht kranke, latente Genträger, Neumutationen und kranke, überlebende Patienten.

Die autosomal-dominante Vererbung des Retinoblastoms ist mit inkompletter Penetranz (75-95 %), welche an einem Beispiel (Familie in drei Generationen) gezeigt werden soll:



Die Ursache der Genveränderungen (nach Knudson) können Punktmutationen, Deletionen (Dq-) oder Inkorporationen von DNA-Viren sein. Zusätzlich spielt das Alter des Vaters eine noch nicht genau definierte Rolle.

Bewiesen ist, daß Chromosomen von Retinoblastompatienten instabiler gegenüber Röntgenstrahlen (bis zu 30 %, je nach Strahlendosis) sind als im Normalkollektiv. Dies erklärt den Zusammenhang des gehäuften Auftretens von Osteosarkomen bei Retinoblastompatienten und deren Familien, da das Osteosarkom als strahleninduzierbarer (an der Orbita) und als nicht-strahleninduzierter Tumor bekannt ist. Außer dem Osteosarkom sind in den Familien mit Retinoblastom gehäuft folgende Erkrankungen zu beobachten:

Block-Sulzbergers' Erkrankung, De-Lange-Syndrom, congenitale Herzerkrankungen, Klinefelter-Syndrom, Down-Syndrom, geistige Retardation und Kiefer-Gaumenspalten.

Das familiäre Retinoblastom tritt zu 60-88 % bilateral, d.h. in beiden Augen auf, während nur in 30-50 % der sporadischen Fälle bilateral sind. Besonders Neumutationen von Keimzellen ergeben zu fast 100 % bilaterale Tumore.

Die Nachkommen der bilateral erkrankten Patienten sind zu 50 % ebenfalls erkrankt, während die Nachkommen von unilateralen Tumorträgern nur zu 5 % erkranken.

Das Alter zum Zeitpunkt der Tumorentstehung ist unterschiedlich bei bilateralen und unilateralen Retinoblastompatienten : im Durchschnitt sind die Patienten mit bilateralem Tumor bei Diagnosestellung 15 Monate alt, dagegen sind Patienten mit unilateralem Tumor durchschnittlich 20 Monate alt (die zweite Mutation erfolgt später).

Die genetische Beratung kann nur unvollständig sein, da Methoden zur Identifizierung des sporadischen und unilateralen Retinoblastoms, basierend auf Keimzellmutationen, noch nicht entwickelt worden sind.

Die Berechnung des Erkrankungsrisiko für Kinder in betroffenen Familien stellt sich in folgender Weise dar :

Familiäre Fälle (mehr als eine Erkrankung)

- Risiko für Familienmitglieder bei erkrankten Personen	2/5
- Risiko für die Nachkommen gesunder Personen	1/15
- Risiko bei einmalig betroffenem Kind in der Familie	2/5

Sporadische Fälle :

- bilaterale Fälle ; Risiko für die Nachkommen	2/5
- unilaterale Fälle ; Risiko für die Nachkommen	1/20
- bilaterale Fälle ; Risiko für die Familie	1/10
- unilaterale Fälle ; Risiko für die Familie	1/20

Zwillinge :

- unilaterale Fälle ; Risiko für den anderen Zwilling 1/20
- bilaterale Fälle ; Risiko für den dizygoten Zwilling 1/20
- bilaterale Fälle ; Risiko für den monozygoten Zwilling 4/5

Autor : J.Francois
 Adv.Ophthal. , Vol.39 , pp 181 - 209 (Karger, Basel 1979)

31. De-novo Trisomie-13-Syndrom

31.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer
- Eltern bei der Geburt beide 38 Jahre alt
- Patient ist das vierte Kind
- Chromosomenbefund des Patienten :
46,(XY), -G, +t (DqGq)
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung 12 Jahre alt :
- Wachstumsverzögerung
- geistige Retardation
- sensorischer Hörverlust
- Lipppenspalte links und bilaterale Gaumenspalte
- Naevus flammeus
- postaxiale Polydaktylie beider Hände
- Rechtsherzvergrößerung mit schmaler rechter Pulmonalisvene
(Herzfunktion o.B.)
- uretraler Reflux links
- bilaterale, inguinale Hernien

31.2 Augenbefund:

- congenitales Glaukom rechts ; nach einer Glaukom-Operation
Komplikation durch eine Infektion des Auges mit nach-
folgender Enucleation. Der histologische Befund ergab :
Fehlen eines Schlemmschen Kanals, Ganglienzellenverlust
der Retina und Verlust der Gliazellen am N.opticus.
- Mikrophthalmus links
- Iriskolobom
- antimongoloide Lidfalte
- auffallend lange Wimpern

31.3 Genkarte:

Es wurden zwei Zelllinien mit unterschiedlichen Strukturveränderungen gefunden : Dominierend war die partielle Trisomie des distalen Anteils des langen Armes von Chromosom Nr.13. Weniger häufig war die Trisomie des gesamten Arms 13q zu beobachten.

Es ergab sich folgender Chromosomenbefund :

46,(XY), -13, +t (13;13) (pll;q11) /
46,(XY), -13, +del t (13;13) (qter-pll::q2105-qter)

Der Patient hat demnach eine typische 13/13-Robertsonian-Translokation oder eventuell eine Isochromie des langen Armes von Chromosom Nr.13.

Die Frequenz von Translokationen beim Trisomie-13-Syndrom ist 14-20 %.

Die Frequenz von Mosaiken ist dabei 6-9 %. Hierbei sind die meisten Mosaiken mit einer normalen Zellreihe verbunden. Es ist also extrem selten, wenn zwei strukturveränderte Zelllinien in einem Mosaik gefunden werden.

31.4 Diskussion:

Der Patient hatte eine lange Lebenszeit (4 Jahre), da die prädominante Zelllinie der partiellen Trisomie 13q einen modifizierenden Effekt auf den Phänotyp hatte.

Autor : P.C.Reardon, R.M.Greenstein, R.O.Howard, E.K.Gianacopolos und W.R.Breg.
American Journal of Medical Genetics 10 : 113 -118 (1981)

32. Trisomie 13

32.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer
- Chromosomenbefund des Patienten ergab eine Trisomie des Chromosom Nr.13
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- Cebrocephalie
- Polydaktylie
- Alopecie

32.2 Augenbefund:

- Hypotelorismus
- Mikrophthalmus
- Zyclopie
- Kolobom der Uvea
- falciforme Netzhautfalten mit Ablatio retinae (Histologie: retinale Dysplasie und retinale Proliferation, ähnlich dem Medulloepitheliom)

32.3 Diskussion:

In dieser Arbeit werden noch weitere genetische Ursachen der falciformen Netzhautfalten und der Ablatio retinae aufgeführt.

Erwähnt wird bei der X-chromosomal-gebundenen Form die Nories' Erkrankung, welche vor allem mit folgenden Symptomen verbunden ist :
congenitale Netzhautablösung, Gefäßproliferationen, Hämorrhagien, Hörverlust und Hypogenitalismus.

Autor : M.Warburg
Trans.opthal.Soc.U.K. , 99 , 272 - 308 (1979)

33. De-novo Mutation einer 13/18 Translokation

33.1 Anamnese:

- Beide Eltern und Verwandte der Eltern mit unauffälligem Karyogramm.
- Mutter hatte vor der Geburt des Patienten bereits zwei Fehlgeburten und eine eingeleitete Fehlgeburt
- Während der Schwangerschaft wurde die Mutter im 3., 4. und 10. Schwangerschaftsmonat mehrmals am Thorax und Abdomen geröntgt.
- Virale Infekte während der Schwangerschaft konnten ausgeschlossen werden.
- Chromosomenbefund des Patienten :
46, (XY), t (13;18) (q141;q122), d.h. Translokation zwischen dem langen Arm von Chromosom Nr.13 und von Chromosom Nr.18, ohne Verlust von transloziertem Chromatin
- Normale geistige und körperliche Entwicklung des Patienten.

33.2 Augenbefund:

- bilaterales und multifokales Retinoblastom

33.3 Genkarte:



Autor : T.Motegi, M.Komatsu, Y.Nakazato, M.Ohuchi und K.Minoda
Hum.Genet. , 60 : 193 - 195 , (1982)

34. 13qXp-Translokation mit Retinoblastom

Bei einem Patienten mit unilateralem Retinoblastom wurde ein Karyogramm erstellt, mit folgendem Befund :

13q14 , mit den Bruchstellen auf Chromosom Nr.13 an der Verbindung zwischen der Bande q12 und q13, wobei die Bande q13 sichtbar an den kurzen Arm des X- Chromosoms transloziert war.

Daraus ergab sich eine funktionelle Monosomie für die Bande q14, da eine Heterochromatisation und Inaktivierung durch das abweichende X-Chromosom mittels Lyonisation entstand.

Laborchemisch konnte dies bewiesen werden durch die Funktionsüberprüfung der Enzyme :

- a. Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase (auf Chromosom Nr.X)
- b. Esterase-D (auf Chromosom Nr.13)

Bei Chromosom 13-Veränderungen mit Retinoblastom wurden 22 Fälle untersucht, wobei in allen Fällen die Bande q13 mitbetroffen war.

Autor : W.W.Nichols, R.S.Sparkes, T.Mohandas und J.Veomett.
Am.J.ophtal.;1980.

Zusammenfassung Chromosom Nr.13:

13q-Deletions-Syndrom:

Im allgemeinen ist die distale Hälfte des langen Armes einbezogen in die Deletion mit folgendem Augenbefund :

Retinoblastom (besonders in Verbindung mit Defekten der Bande q21) und Mikrophthalmie.

Im körperlichen Untersuchungsbefund beobachtet man insbesondere :

Mikrognathie, breite Nasenbrücke, Holoporenzephalie, congenitale Herzfehler, herdförmige Aplasie der lumbalen Wirbelkörper, Hüftluxation, Synostosen des 4. und 5. Mittelhandknochen, Hypoplasie des Daumens, Fuß- und Zehenanomalien und Fehlbildungen des Urogenitalsystems (Hypospadie und bifides Skrotum).

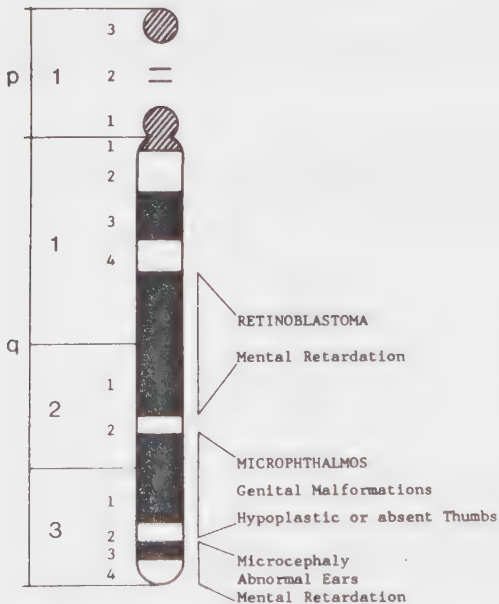


Diagram of chromosome 13 with an indication of the different syndromes possibly resulting from deletions of different areas of the long arm.

Trisomie 13: (Patau-Syndrom)

Das Syndrom gehört zu den autosomalen Defekten. Die betroffenen Patienten überleben durch die schweren congenitalen Mißbildungen meist nur einige Monate. Häufig wird dieser Defekt bei spontanen Fehlgeburten gefunden.

Zu den charakteristischen Allgemeinbefunden gehören :

Mikrocephalie, Kopfhautdefekte, Lippen- und Gaumenspalten, mißgebildete Ohren, Polydaktylie, Fehlentwicklung der Beugeseiten der Finger, fehlender Deszendens der Hoden und Hernien.

Postmortal finden sich insbesondere Fehlentwicklungen des Gehirns (Arhino-encephalie und Holoprosencephalie), der Nieren und des Herzen (ventrikuläre und atriale Septumdefekte). Die häufigsten Augendefekte betreffen :

Mikrophthalmus, Hornhauttrübung, Aniridie, Kolobome, Katarakt, Dysplasien der Retina (= typisches Zeichen der Trisomie 13), Aphakie, intraocculare Knorpelbildungen und Buphthalmus. Diese Fehlbildungen am Auge entstehen vermutlich durch den verzögerten Verschluss der Becherspalte.

Bei der +13q d-Translokation findet man an klinischer Symptomatik eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung, Mikrocephalie, enge Schläfen, Strabismus, Zahndefekte, Ohrenanomalien, Polydaktylie, Hernien und kapilläre Hämangiome.

Bei der +13q p-Translokation treten Merkmale auf wie psychomotorische Entwicklungsverzögerung, tiefsitzende Ohren, Gaumenspalten, transverse Palmarfalte, Mikrophthalmus und Kolobome.

Ringchromosom 13:

Der phänotypische Befund zeigte Mikrocephalie, geistige Retardation, Daumenhypoplasien und Fußanomalien.

An wichtigen Augenveränderungen konnten gefunden werden :

antimongoloide und enge Lidfalte, Hypertelorismus, Epikanthus, Mikrophthalmus, Iris- und Chorioretinalekolobome, Strabismus, kolobomatöse-retinale Zysten mit Verknorpelungen, Katarakt und Tunica vasculosa lentis.

Einige Mißbildungen der Augen wie Hypertelorismus, Epikanthus, mongoloide und antimongoloide Lidachsen werden sowohl bei der Deletion, als auch bei der Ringbildung am Chromosom Nr.13 beobachtet. Diese Veränderungen sind bei beinahe jeder chromosomalen Veränderung zu finden und sehr unspezifisch. Dies deutet auf eine polygenetische Ursache hin.

Interessant ist es, die Symptome der 13q-Deletion und der Ringbildung mit denen der Trisomie 13 zu vergleichen :

Chromosom Nr.13 ist akrozentrisch mit dem meisten genetischen Material auf dem langen Arm, so daß theoretisch die Trisomie 13 und die Deletion 13q- entgegengesetzte Syndrome entwickeln sollten.

Beiden gemeinsam ist ein Mikrocephalus, fehlgebildete Ohren, Mikrognathie und deformierte Füße. Bei der Trisomie 13 findet man Polydaktylie, während 13q- und 13r mit Daumenaplasie einhergehen.

Mikrophthalmie und Kolobome findet man bei allen drei Chromosomenveränderungen, während die retinale Dysplasie für die Trisomie und das Retinoblastom für die 13q- Deletion charakteristisch ist. Demzufolge beobachtet man bei der Trisomie 13 proliferative Retinaveränderungen und bei der 13q- Deletion die Inhibition einer normalen Entwicklung von Retina und Choroidea.

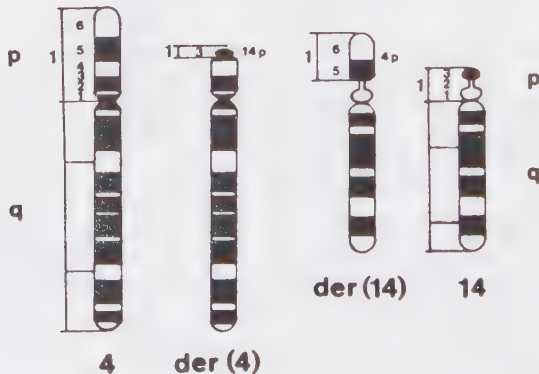
Somit muß in der Bande 13q21 oder 13q31 eine Region liegen, welche für die normale Entwicklung der Retina verantwortlich ist. Eine Genmutation in dieser Region führt zum autosomal-dominanten Auftreten des Retinoblastoms.

CHROMOSOM Nr.141. Duplikation und Translokation an Chromosom Nr.141.1 Anamnese:

- 37-jährige Mutter, welche vor der komplikationslosen Geburt der Patientin bereits drei spontane Aborte und zwei Jahre nach der Geburt der Patientin eine Totgeburt hatte.
- Chromosomenbefund der Mutter :
46,(XX), t (4,14) (p15;p12)
- Chromosomenbefund der Patientin :
46,(XX), -14, +der (14), t (4;14) (p15;p12)mat.
Dieser Befund wurde aus Lymphozyten- und Fibroblastenkulturen gewonnen.
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
 - geistige Retardation (IQ = 48 , im 12.Lebensjahr)
 - Zahnanomalien
 - Ohrenanomalien
 - breiter Nasenrücken
 - progressive Skoliose seit dem 15.Lebensjahr

1.2 Augenbefund:

- Strabismus
- Iriskolobome des rechten Auges

1.3 Genkarte:

1.4 Stammbaum:

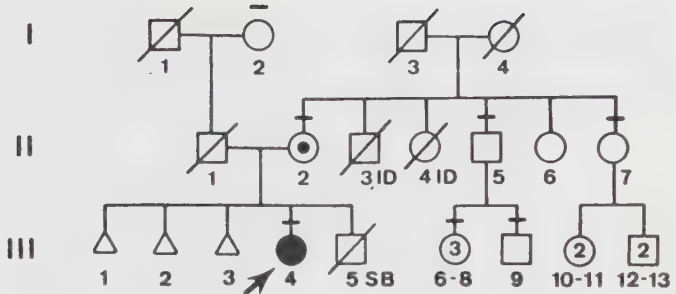


Fig. 1. The family pedigree. Bar over symbol, personally examined; arrow, proposita. Note the poor reproductive history of the balanced carrier, II-2.

1.5 Diskussion:

Das Risiko einer Fehlgeburt bei Translokation 4p für einen balancierten Träger ist weniger als 25 %.

Autor : C.E.Clark, M.A.Telfer, H.R.Cowell, A.Kalamachi und N.L.Steg
American Journal of Medical Genetics , 11 : 37 - 42 (1982)

2. Duplikation 14pter-13 = tertiäre Trisomie

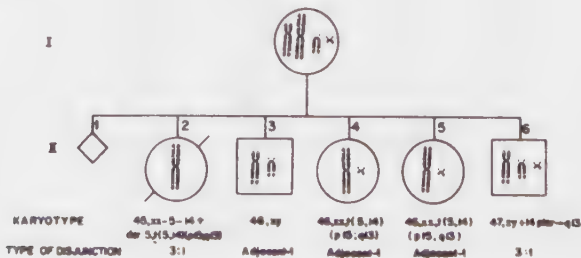
2.1 Anamnese:

- Chromosomenbefund des Großvaters und des Vaters unauffällig
 - die Mutter des Patienten hatte bereits einen spontanen Abort
 - Chromosomenbefund der Mutter :
46,(XX), t (5;14) (p15;q13) de-novo ;
= balancierte Translokation
 - von fünf Geschwistern des Patienten haben zwei Schwestern eine unbalancierte Duplikation und Deletion des Segmentes 14pter-ql3 im Chromosomenbefund. Somit sind die Schwestern und die Mutter Translokationsträgerinnen.
 - eine Schwester, welche im 10. Lebensjahr verstarb (Ursache?), hatte folgenden Chromosomenbefund :
46,(XX), -5, -14, +der (5), t (5,14) (p15;q13)
= Deletion 14pter-ql3
 - Chromosomenbefund des Patienten :
47,(XY), + 14pter-ql3 ; dies bedeutet Duplikation des proximalen Segmentes 14q und somit tertiäre Trisomie
- Untersuchungsbefund des Patienten :
- Zahnanomalie (ein überzähliger Zahn wurde gefunden)
 - Ohrenanomalie
 - tiefer, breiter Nasenrücken
 - Retrognathie
 - submucöse Kieferspalte
 - kurzer Nacken
 - rezidivierende Infekte des oberen Respirationstraktes
 - erhöhte Phosphorylasewerte

2.2 Augenbefund:

- Mongolenfalte
- Hypertelorismus
- Ptosis
- Strabismus , convergent

2.3 Stammbaum:



Partial karyotype of the mother (top), her contribution to the offspring and their karyotypes. Note, four out of five different types of gametes.

CHROMOSOM Nr.151. Ringbildung des Chromosom Nr.151.1 Anamnese:

- Eltern mit normalem Karyogramm
- Chromosomenbefund der Patientin :
46,(XX), 15r ; mit Bruchpunkten bei p12 und q26 ;
spontane Chromosomenbrüche und zelluläre Mosaik
Körperlicher Untersuchungsbefund der 15 Monate alten
Patientin :
- Wachstumsverzögerung
- akrale Skeletthypoplasien (Kurzfingerigkeit mit Finger-
hyperextensibilität)
- Veränderungen der Dermatoglyphen

1.2 Augenbefund:

- multiple, periphere und depigmentierte Areale auf
beiden Retinae

1.3 Diskussion:

Der Phänotyp der Patientin ist durch die Chromosomen-15-Aneuploidie bedingt. Die Chromosomeninstabilität, nach Chromosomenanalyse mit Ag-NOR-Anfärbung (= nucleolus organizer region), deutet auf ein hohes Risiko zur Entwicklung maligner Tumore hin.

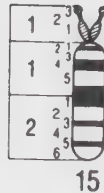
Table III. Spontaneous and gentian violet-induced (5 µg/ml) chromosome breakage in lymphocyte cultures

Individuals	Control	Gentian violet treated			No. lesions metaphase
	No. lesions/ metaphase	Percentage of metaphases with			
		breaks	exchanges	>10 breaks cell	
Proband	0.12	76	16	16	3.48
Father	0.08	48	6	8	1.38
Mother	0.08	36	0	2	0.80
Normal male	0.08	34	2	4	1.24
Normal female	0.04	30	0	0	0.48

Zusammenfassung Chromosom Nr.15

Trisomie des proximalen Teils des langen Armes (+15q p) zeigt ähnliche Veränderungen wie die Trisomie +13q, wie da sind : Strabismus, Hypotonie, cerebrales Anfallsleiden und veränderte Dermatoglyphen.

Je größer der Defekt des langen Armes ist, desto ausgeprägter ist die geistige- und körperliche Entwicklungsverzögerung kombiniert mit Augensymptomen wie schräggestellte Lidachsen, Strabismus und Katarakt.



CHROMOSOM Nr.161. De-novo Trisomie 161.1 Anamnese:

- Eltern haben ein normales Karyogramm und sind nicht miteinander verwandt.
- bisher keine Fehlgeburten in der Familie bekannt
- Mutter 24 Jahre und Vater 30 Jahre alt bei der Geburt der Patientin.
- Chromosomenbefund der Patientin :
46,(XX), + 16q- ;
= de-novo Trisomie der Region 16q11-pter
- niedriges Geburtsgewicht (2800g) nach unauffälliger Schwangerschaft. (1976 Geburt eines zweiten, gesunden Kindes)
- Untersuchungsbefund der Patientin :
 - schwere, geistige Retardation
 - prominente Maxilla
 - hypoplastische Oberlippe
 - umbilikale Hernie
 - Hirsutismus
 - Talusdeformität
 - sporadische, spastische Tetraparese

1.2 Augenbefund:

- antimongoloide Lidfalte
- Hypertelorismus
- bilaterales Glaukom
- horizontaler Nystagmus

1.3 Diskussion:

Die Trisomie 16 wird häufig bei Fehlgeburten beobachtet. Die erste Beschreibung einer bewiesenen 16q-Trisomie gelang 1977 Yunis et al.. Es handelte sich dabei um ein fünf Monate altes Mädchen, deren Vater Träger einer Translokation (15;16) (p12;q11) war. Bei dem vorliegenden Fall lag die Trisomiestelle bei 16q1100-pter. Häufig wird unter den G-Trisomien folgende Chromosomenkonstellation beobachtet : partielle Trisomie 15, de-novo 4p -, 9p -, part.13q - und 14q - Trisomie.

'De Novo' Trisomy 16q11→pter

Cytogenetic findings and anamnestic data in two cases of trisomy 16q-

	Yunis et al., 1977	Present observation
Familial chromosome aberration	t(15;16)(p12;q11)mat	de novo
Trisomy	16q11→pter	16q1100→pter
Monosomy	15pter	—
Gestational age (weeks)	40	40
Sex	F	F
Birth weight (g)	2700	2800
Birth length (cm)	47	48
Head circumference (cm)	34 (5 months)	44 (12 months)
Age at observation	5 months	12 months
Survival	Living	Living

Clinical features in two cases of trisomy 16q-

Clinical features	Yunis et al.	Present observation
• Low birth weight	+	+
• Psychomotor retardation	+	+
• Mental retardation	+	+
• Round face	+	+
• Large frontal bone	+	+
• Prominent glabella	+	+
• Hypertelorism	+	+
• Antimongoloid palpebral fissures	+	+
• Narrow palpebral fissures	+	+
• Glaucoma	-	+
• Nystagmus	-	+
• Depressed/large nasal bridge	+	+
• Round nose tip	+	+
• Anteverted nostrils	+	+
• Long philtrum	-	+
• Prominent maxilla	+	+
• Thin upper lip	-	+
• Low-set ears	+	+
• Hypoplastic lower helix	+	+
• Prominent antehelix	±	+
• Short neck	-	+
• Diastasis recti	+	+
• Tapering fingers	-	+
• Thumb agenesis	+	-
• Hip dislocation	+	-
• Club feet	-	+
• Hallus valgus/overriding toes	-	+

Zusammenfassung Chromosom Nr.16

Chromosomenaberrationen am Chromosom Nr.16 werden nur selten beobachtet, da solche Defekte meist mit einem frühen Abort einhergehen.

Bei der Duplikation des langen Armes von Chromosom Nr.16 (dup (16q)) beobachtet man einen Mikrophthalmus und Mikrocornea.

Genkarte :



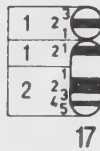
CHROMOSOM Nr.17

Es fanden sich keine Patientenberichte oder Fallbeispiele zu einer Aberration am Chromosom Nr.17 im betreffenden Zeitraum.

Der Augenbefund zeigt bei Duplikation des kurzen Armes von Chromosom Nr.17 (dup (17p)) einen Mikrophthalmus und Mikrocornea.

Bei Ringbildung des Chromosoms (r (17)) beobachtet man eine retinitis pigmentosa.

Genkarte :



CHROMOSOM Nr.18:1. Deletion 18p-1.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer
- Chromosomenbefund der 13-jährigen Patientin :
46, (XX), 18p-
- Körperlicher Untersuchungsbefund der Patientin :
 - geistige Retardierung
 - Kleinwuchs
 - Hand-und Fußdeformitäten
 - endokrine Erkrankung (Hyperthyreose)
 - Ig-A-Mangel

1.2 Augenbefund:

- Ptosis
- Orbitadeformität
- Exophthalmus im Rahmen der Hyperthyreose

1.3 Genkarte:1.4 Diskussion:

Die 18p-Deletion tritt im Verhältnis von 5:1 von Weiblich zu Männlich auf. Das 18p- Syndrom hat Ähnlichkeit mit dem Ulrich-Turner-Syndrom und dem Noonan-Syndrom. Weiterhin ist das 18p- Syndrom vergesellschaftet mit endokrinen Störungen wie dem Diabetes mellitus, der lymphozytären Thyreoditis, dem Hypoparathyreodismus und einem Ig-A-Mangel. Dies läßt vermuten, daß die Hormonbiosynthese und Immunglobulinsynthese von Chromosom Nr.18 aus gesteuert wird.

Autor : K.L.Jones und D.E.Carey
American Journal of Medical Genetics , 11 : 449 - 452 (1982)

2. Deletion 18p-

2.1 Anamnese:

- unauffällige Schwangerschaft und normale Geburt
- Chromosomenbefund der 21-jährigen Patientin :
46,(XX), del (18p)
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- geistige Retardation
- breiter und flacher Nasenrücken
- tiefangesetzte Ohren
- Fischmund mit Speichelfluß nach außen
- primäre Amenorrhoe mit fehlender sexuellen Entwicklung
- Hypothyreose (Hashimoto ?)
- milde Myasthenia gravis

2.2 Augenbefund:

- Ptosis im 9.Lebensjahr entstanden

2.3 Diskussion:

Dies ist der erste Fall eines 18p- Syndroms mit primärer Amenorrhoe und nicht angeborener Ptosis.

Autor : S.S.Stoffer, A.L.Koen, A.A.Abbasi und S.Brown.
American Journal of Medical Genetics , 9 : 285 - 290 (1981)

3. Trisomie 18

In dieser Fallbeschreibung wurden nur die Fehlbildungen der Augen eines Patienten mit Trisomie des Chromosoms Nr.18 geschildert :

- congenitale Hornhauttrübung
- verdickte Bowman'sche Kapsel
- ungewöhnlich vaskuliertes Stroma
- inkomplette Separation zwischen Iris und Cornea

Diese Augenfehlbildungen stimmen überein mit den bisherigen Befunden zur Trisomie 18, da häufig nur die " Augenanhangsgebilde " bei dieser Chromosomenfehlverteilung betroffen sind.

Autor : E.Cross
Org.Art.Series , Vol.XV , No.5 , pp 131 - 144 (1979)

Zusammenfassung Chromosom Nr.18

Trisomie 18:

Die Trisomie 18 oder das Edward-Syndrom sind häufige Ursache spontaner Fehlgeburten.

Patienten mit diesem Chromosomenbefund zeigen mehrere schwerwiegende Mißbildungen und überleben nur wenige Monate. Im körperlichen Untersuchungsbefund findet man:

tiefangesetzte und mißgebildete Ohren, Mikrognathie, prominenten Hinterkopf, Beugekontrakturen der Finger, fehlerhaft Dermatoglyphen, Fußdeformitäten, Hernien und zerebrale Fehlbildungen.

Außer einer Hyperplasie des Hornhautepithels findet man uncharakteristische Augenbefunde wie Mikrophthalmus, Katarakt, Kolobome, retinale- und choroidale Veränderungen.

Deletion des kurzen Armes von Chromosom Nr.18 (18p-)

Phänotypische Merkmale dieses Syndroms sind Kleinwuchs, eine Flach-oder Sattelnase, deformierte Ohren, Zahnkaries, kurzer Nacken, milde Deformationen der Finger und Zehen.

Desweiteren beobachtet man kranifaciale Dysplasien, Arhinencephalie und Holoprosencephalie.

Augenuntersuchungen ergaben folgende Befunde:

Hypertelorismus	(in 46 % der gefundenen Fälle)
Epikanthus	(35 %)
Ptoxis	(40 %)
Strabismus	(19 %)

Weniger häufig zeigte sich eine antimongoloide Lidstellung mit mongoloider Lidfalte, Nystagmus, Enophthalmus und Katarakt.

In einem Fall bestand eine Zyklopie mit N.opticus Aplasie. In einem weiteren Fall bestand eine Fusion beider Bulbi mit zwei ausgebildeten Iris, Pupillen und Hornhäuten.

Deletion des langen Armes am Chromosom 18 (18q-)

Die häufigen klinischen Merkmale sind geistige Retardation, Minderwuchs, Mikrocephalus, midfaciale Dysplasien, atretischer Ohrenkanal mit Taubheit, congenitale Herzfehler und urogenitale Fehlbildungen.

Ein schwerer Ig-A Mangel führt oft zum frühen Versterben der Patienten.

Im Augenbefund konnte man folgende Veränderungen beobachten:

Hypertelorismus	(in 42 % der Fälle)
Strabismus	(40 %)
Epikanthus	(32,5 %)

Desweiteren weniger häufig Enophthalmus, Keratoconus, Brushfield spots der Iris, Glaukom, Nystagmus und Atrophien des N. opticus mit blasser Fovea. Beschrieben wurden auch eine tapeto-retinale Degeneration, Mikrokornea und Astigmatismus.

Ringbildung am Chromosom Nr.18 (18r)

Phänotypische Veränderungen bei dieser Chromosomenaberration sind vor allem das niedrige Geburtsgewicht, Mikrocephalie, geistige Retardation, tiefangesetzte Ohren, Atesie des äußeren Gehörganges, Veränderungen an den Händen und Füßen, congenitaler Herzfehler und Mißbildungen des Urogenitaltrakts.

Der Augenbefund ist gekennzeichnet durch Hypertelorismus, Epikantus und Strabismus. Weiterhin wurden Kolobome der Iris, der Choroidea und der Retina beobachtet.

In wenigen Fällen zeigte sich eine mongoloide Lidfalte, Nystagmus und Ptoxis .

Vererbungsmodus

Die Eltern haben in der Regel ein unauffälliges Karyogramm. Sieben Fälle sind bekannt, bei welchen eine balancierte Translokation der Eltern vorlag. In einem Fall fand sich ein Mosaik im Karyogramm des Vaters. Zusätzlich konnte, in einem weiteren Fall, in der Familie des Vaters eine perizentrische Inversion des Chromosoms Nr.18 gefunden werden.

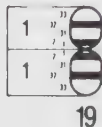
Zusammenfassend erkennt man, daß das Chromosom Nr.18 hauptsächlich die Entwicklung des N. opticus und der Cornea beeinflußt. Chromosom Nr.13 ist, beispielsweise, wesentlich an der Entwicklung der intraoccularen Strukturen beteiligt.

Zudem werden Zusammenhänge zwischen Chromosom Nr.13 und Chromosom Nr.18 bei der Anlage der Augen diskutiert.

Chromosom Nr.19

In Bezug auf Chromosomenveränderungen am Chromosom Nr.19, konnten keine Patienten oder Literaturstellen gefunden werden.

Genkarte :



CHROMOSOM Nr.201. Trisomie 20p1.1 Anamnese:

- Mutter stammt aus einer Familie mit zwei bekannten Translokationsträgern. Sie selbst ist Trägerin einer balancierten Translokation zwischen Chromosom Nr.3 und Chromosom Nr.20.
- Chromosomenbefund des Patienten :
46,(XY), t (3;20p) (3qter-3p27::20p11-20pter;
20qter-20p11::3p27-3pter)
- Untersuchungsbefund des Patienten :
 - psychomotorische Retardation
 - rundes Gesicht
 - geringe Sprachkoordination
 - congenitaler Herzfehler (Mb.Fallot)
 - Wirbelkörperanomalien

1.2 Augenbefund:

- Hypertelorismus
- Strabismus (convergent und bilateral)

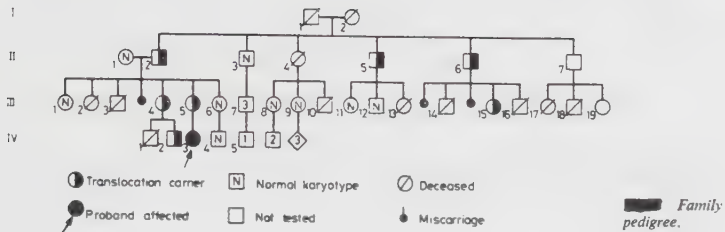
1.3 Genkarte:

Der Patient hat ein normales Chromosom Nr.20 und ein transloziertes Chromosom Nr.3 geerbt und ist somit Trisomieträger für die Bande 20p11-20pter geworden. Monosomie besteht für die Bande 3p27-3pter. Die Bruchpunkte liegen bei den Banden 3p27 und 20p11.



20

1.4 Stammbaum:



1.5 Diskussion:

Die Trisomie 20p zeigt selten ausgeprägte, klinische Zeichen und die kleine Größe des (20p)-Segmentes oder auch der Mangel an wichtigen Genen auf diesem Segment, läßt die Trisomie oft unentdeckt. Die Monosomie für den kurzen Arm von Chromosom Nr.20, hingegen, ist letal. (Siehe in diesem Fall die Reihe von Aborten bei einer balancierten Translokationsträgerin)

Autor : N.Archidiacono, D.Tecilazich, G.Tonini, M.Rocchi und G.Filippi
Org.Art.Series , Vol.XI , No3 , pp 154 - 167 (1979)

Zusammenfassung zu Chromosom Nr.20

Bei der Duplikation des kurzen Armes von Chromosom Nr.20 (dup (20p)) werden im Augenbefund Kolobome der Iris , der Choroidea und der Retina gefunden.

Entsteht eine Ringbildung am Chromosom Nr.20 (r (20)), findet man im Augenbefund eine retinale Atrophie und Dystrophie des N.opticus.

CHROMOSOM Nr.211. Trisomie 21 = Down-Syndrom1.1 Phänotypische Veränderungen :a. ZNS :

Bei Patienten mit einer Trisomie des Chromosoms Nr.21 beobachtet man eine geistige Retardation mit einer IQ-Verteilung von :

30% unter IQ 20
 65% zwischen IQ 20 und IQ 50
 5% zwischen IQ 50 und IQ 60

Patienten mit einem Down-Syndrom und normaler geistiger Entwicklung sind meist Mosaikträger.

Desweiteren beobachtet man die senile Demenzia (= Alzheimer Erkrankung), Spinalmarkveränderungen, congenitalen Hydrocephalus und congenitale Menigozelen.

b. Extremitäten :

Man beobachtet bei diesen Patienten an den Händen Veränderungen wie Kurzfingerigkeit, Klinodaktylie, transverse und durchgehende Palmarfalte (in 50 % der Fälle) und Syndaktylien der Finger und Zehen.

c. Respiratorisches System :

Patienten mit Down-Syndrom leiden häufig unter vermehrter Infektanfälligkeit des oberen Respirationstraktes, Pneumonien, angeborenen Trachealstenosen und Zwerchfellhernien.

d. Kardiovaskuläres System :

Diese Gruppe von Patienten haben bis zu 40mal häufiger congenitale Herzfehler. Es finden sich atrioventrikuläre Verbindungen, Vorhofseptumdefekte, die Fallot'sche Tetralogie und die Transposition der großen Gefäße.

e. Gastrointestinaltrakt :

Vor allem beobachtet man angeborene Stenosen des oberen Gastrointestinaltraktes in Folge von Magen-, Pylorus- oder Dünndarmatresien. Ebenso treten Fisteln im gesamten Verdauungstrakt und das congenitale Megacolon (= M.Hirschsprung) auf.

f. Leber :

Gehäuft sieht man progrediente Fibrosen, Zirrhosen, Verfettungen und Amylosen der Leber.

g.Urogenitaltrakt :

Es finden sich Anomalien in Form von Nierenzysten, Hydronephrosen und Hydrouretheren. Auch beobachtet man hypoplastische Genitalorgane, Hypogonadismus und Fertilitätsstörungen.

h. Hämatologie :

Im Differenzialblutbild fallen vermehrt polymorphkernige Leukozyten, eine Verminderung der Lymphozyten, ein erhöhtes MEV und eine Polyzzythämie auf. Die Leukämieinzidenz ist im Vergleich mit der Normalbevölkerung erhöht und führt meist zum Tod innerhalb des ersten Lebensjahrs.

i. Immunologie :

Beobachtet wird eine erhöhte Infektanfälligkeit und eine erniedrigte Allergiebereitschaft. Man begründet diese Tatsache mit einer Lymphozyten-Immunabwehr-Schwäche, da besonders die T-Lymphozyten vermindert sind. Desweiteren ist bei diesen Patienten der Thymus vergrößert und mit großen, calzifizierten Hassall-Körperchen angefüllt.

j. Thyreoidea :

Down-Syndrom Patienten haben vermehrt Erkrankungen der Thyreoidea, dabei besonders Hypothyreosen. Diese Hypothyreose ist bedingt durch nachgewiesene Autoantikörper gegen Schilddrüsengewebe.

k. Stoffwechsel :

Bei Trisomie 21 Patienten manifestiert sich häufiger ein Diabetes mellitus. Weiterhin sind bekannt : abnormen Strukturen im adrenergen Cortex mit funktionellen Folgen, Störungen im Tryptophan-Metabolismus, erniedrigte Katecholaminsynthese und eine Erhöhung der zellulären Superoxid-Dismutase-1-Aktivität, welche von Chromosom Nr.21 codiert wird.

Insgesamt haben Trisomie 21 Patienten eine erhöhte Mortalität von 15 - 25 %. Wird die Mortalität der congenitalen Herzfehler dazugerechnet, beträgt sie insgesamt sogar 40 - 60 %.

1.2 Augenbefund :

Mit erhöhter Frequenz treten folgende Veränderungen auf :

Epikanthus, Katarakt, Enophthalmus, Phtisis bulbi (= beidseitige Bulbusatrophie infolge einer Uveitis), Brushfield spots der Iris, Keratoconus, Strabismus, Blepharitis, hohe Myopie, Nystagmus, Ektropium und eine erhöhte Retinoblastom-inzidenz.

1.3 Genetik :

Von 10 000 geborenen Kindern sind 15 Kinder Trisomie 21 Träger. Auf 1000 Aborte kommt 15-20mal eine Trisomie 21.

Gesichert ist die Tatsache, daß die Häufigkeit der Trisomie 21 mit dem Alter der Mutter und dem des Vaters proportional zunimmt.

Die Karyogramme der Trisomie 21 Patienten zeigen in 94 - 95 % der Fälle die Konstellation : 47,(XX) oder (XY), +21. In 3 - 4 % der Fälle finden sich Translokationen und in 2 % der Fälle Mosaik.

Ursächlich für eine Trisomie 21 bei gesunden, elterlichen Chromosomen ist eine primäre, meiotische Nondisjunction, so daß Gameten mit zweifachem Chromosom Nr.21 entstehen.

Weiterhin werden ionisierende Strahlen (vor allem in niedriger Dosis über einen längeren Zeitraum hinweg) und Mutagene, welche den Meiosevorgang beeinflussen, als Auslöser für eine Nondisjunction diskutiert.

In der klinischen Symptomatik besteht kein Unterschied zwischen einer reinen Trisomie und einer Translokationstrisomie 21, wobei besonders häufig D/G- oder G/G-Translokationen vorkommen :

- Translokation auf Chromosom Nr.13, Nr.14 oder Nr.15 = D-Gruppe
(zu 90 % Chromosom Nr.14 (14t) und zu 8 % Chromosom Nr.15 (15t))
- Translokation auf Chromosom Nr.21 und Nr.22 = G-Gruppe

Dabei sind G/G-Translokationen (= Tandem-Translokation) meist sporadisch entstanden, können aber auch von den Eltern vererbt worden sein.

Ebenso gibt es Patienten mit einer klinisch unauffälligen Trisomie 21 oder einem Trisomie 21-Mosaik und Patienten mit einem Down-Syndrom ohne geistige Retardation.

Frequencies of Chromosomal Abnormalities in DS Patients

	OVERALL	By Age of Mother at Birth of DS Offspring	
		UNDER 30 YR.	30 YR. AND OVER
Trisomy 21	94-95%	90%	96-97%
Trisomy 21 mosaicism	2	2	1-2
Translocation trisomy	3-4	8	2

Types of translocations: D/G 50%; G/G 50%; others rare

Inherited translocations: D/G 43%; G/G 6%

Zusätzlich gibt es das Phänomen der doppelten Aneuploidy mit folgendem Chromosomenbefund :

48, (XY), +Y, +21 ; 48, (XY), +X, +21 ; 48, (XO), +21 ; 48, (XX), +X, +21

oder Mosaik dieser Trisomien :

45, (XO) / 47, (XY), +21 und 45, (XO) / 47, (XX), +21.

Klinisch haben diese Patienten ein Down-Syndrom mit milden Zeichen eines Ulrich-Turner- oder Klinefelter-Syndroms.

Es wurde keine familiäre Ätiologie des Down-Syndroms gefunden, es sei denn die Eltern sind Mosaikträger.

Genkartierung und Pathogenese zeigten, daß beim Down-Syndrom ein genetischer Polymorphismus vorliegt, da bisher keine definierten Genloci verbunden mit typischen Stoffwechselveränderungen gefunden werden konnten. (Bestimmungen von Enzymaktivitäten und Kinasen lagen alle im Normbereich) Im Gegensatz dazu erhielt man folgendes Ergebnis bei Studien an Zellhybriden : deutlich Erhöhung der Superoxid-Dismutase-1-Aktivität. Der Genlocus für dieses Enzym liegt auf dem distalen Abschnitt des Chromosom Nr.21, der Bande 21q22.1 . Somit kann man nur ein Segment auf Chromosom 21 dem Down-Syndrom zuordnen.

Ergänzend sei angemerkt, daß das gleiche Segment auf Chromosom 21 ein " Interferon-induzierendes-antivirales " Protein codiert (siehe Immunologie).

Schließlich beobachtet man an Fibroblastenkulturen mit dem Chromosomensatz der Trisomie 21, eine reduzierte DNA-Replikationsrate, einen verlängerten Zellzyklus und eine erniedrigte Lebensdauer der Zellen.

1.4 Diagnostik :

Die Trisomie 21 gehört zu den Chromosomenaberrationen, welche, mittels pränataler Diagnostik durch zytogenetische Studien an kultivierten Amnionzellen, frühzeitig erkannt werden kann.

Autor : W.R.Breg

Org.Art.Series , Vol.XII , No.4 , pp 134 - 198 (1980)

2. Trisomie 21 (Down-Syndrom)

Zu den typischen Augenbefunden des Down-Syndroms gehören Befunde wie :

Epikanthus, enger Pupillenabstand, mongoloide Lidstellung, Blepharitis, Nystagmus, lakrimale Obstruktionen, Keratoconus, Pterygium und Keratitis sicca.

Intraocculäre Augenbefunde zeigen :

Refraktionsfehler, Strabismus (vor allem Esophorie), Brushfield spots der Iris, Irishypoplasie (besonders das Gefäßsystem der Iris ist hypoplastisch), Katarakt und eine vermehrte Gefäßkreuzung der retinalen Gefäße am Austritt des N. opticus.

Einzelne dieser Veränderungen finden sich in der Normalbevölkerung ebenso, jedoch treten sie beim Down-Syndrom kombiniert und häufiger auf. Um dieses zu beweisen wurde eine Studie an 75 Patienten mit Down-Syndrom durchgeführt. Die Augenbefunde dieser 75 Patienten wurden mit den Augenbefunden von 88 geistig behinderten Patienten verglichen. Es ergab sich folgendes Verteilungsmuster:

Augenbefunde	DS-Patienten (%)	Kontrollgruppe (%)
Epikanthus	17,3	3,6
Pupillenabstand	57,4 - 58,6 mm	60 - 61,4 mm
Blepharitis	10	1
Nystagmus	8	4
lakrimale Obstruktion	8	0
Keratoconus	2	0
Pterygium	1	1
Keratitis sicca	1	1
Refraktionsfehler :		
Myopie	14	6 (n=7)
Hyperopie	13	8 (n=2)
Astigmatismus	11	7 (n=2)
Strabismus :	41	15
davon Esphorie	37	11,3
Exphorie	2,7	4,5
Hyperophorie	1,3	-
Brushfield spots	59	10 (n=8)
Irishypoplasie	34	8
Katarakt , angeboren	13	-
später	45	1

Autor : E.A.Jaeger
Tr.AM.Ophth.Soc. Vol.LXXCVIII (1980)

Zusammenfassung Chromosom Nr.21

Trisomie 21:

Die weitaus häufigste Chromosomenaberration ist die Trisomie 21 mit einer Frequenz von 1 auf 700 Lebendgeborene. Nur die Trisomie 21 ist auf Dauer mit dem Leben vereinbar.

Auffällige, klinische Zeichen wie Wachstumsverzögerung, Klinodaktylie, charakteristische Dermatoglyphen (transverse Palmarfalte), kufe Füße mit einem vergrößerten Abstand zwischen der 2. und der 3. Zehe, geistige Retardation und congenitale Herzfehler.

Augenbefunde zeigen Epikanthus, mongoloide Lidfalte, Brushfield spots der Iris, Katarakt (tritt häufig erst nach der Pubertät auf), Enophthalmus mit nachfolgender Phthisis bulbi, Keratoconus, Strabismus (besonders Esophorie), hohe Myopie, Blepharitis, Ektropium und erhöhte Retinoblastominzidenz.

Partielle Monosomie G oder Zerstörung des langen Armes 21q-:

Hierbei findet sich im Augenbefund :

antimongoloide Lidfalte, Blepharochalasie, persistierende Pupillenmembrane, Hornhauttrübung (del (21)+(pter-q11)) und andere Fehlbildungen, welche ein zur Trisomie 21 konträres Symptombild ergeben, was zu dem Begriff des " Antimongolismus " geführt hat.

Phänotypisch ist dieses antimongoloide Syndrom geprägt durch Mikrognathie, prominente Nasenbrücke, große und tiefsitzende Ohren, Skelettanomalien, kardiovaskuläre-, renale- und genitourethrale Anomalien (Hypospadie).

Ringbildung des Chromosom Nr.21:

Im Augenbefund ergibt sich ein congenitales Glaukom und Kolobome der Pupille, der Choroidea und der Retina bei Ringbildung des Chromosoms Nr.21 (r(21)).



Chromosom Nr.221. Partielle Trisomie des Chromosoms Nr.221.1 Anamnese:

- Das Karyogramm beider Eltern war normal
- Familienanamnese unauffällig bis auf einen mütterlichen Cousin, welcher wenige Tage nach der Geburt an Kernikterus verstarb.
- Chromosomenbefund des Patienten :
46,(XY), dup (22 q-)
- flache Stirn
- prominenter Hinterkopf
- weite Fontanelle
- weite Suturenabstände
- Mikrogryia des Frontallappens
- breite Nasenbrücke
- prominente Nase
- mißgebildete Ohren
- bilaterale, präaurikuläre Talgdrüsenanhängsel
- hoher Gaumenbogen
- weiter Mamillenabstand
- kleines Skrotum, ohne tastbaren Hoden im Skrotum oder im Inguinalkanal, Abdominalhoden
- anale Atresie, wurde 48 Stunden nach der Geburt festgestellt und am dritten Tag operiert
- intestinale Malrotation
- Megacolon
- Megaurether, rechts
- Gedeihsschwierigkeiten
- 50 Tage nach der Geburt verstarb der Patient durch eine Salmonellensepsis im Rahmen eines urogenitalen Infektes

1.2 Augenbefund:

- Hypertelorismus
- Epikanthus
- antimongoloide Lidstellung
- Strabismus
- Mikrophthalmus
- Ptosis
- Kolobom der Choroidea

1.3 Genkarte:

22

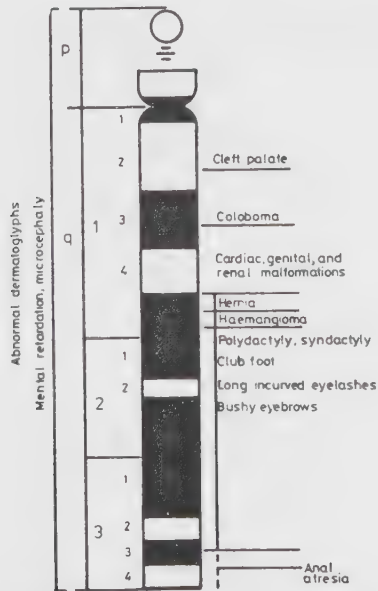
1.4. Diskussion:

Das Cat-eye-Syndrom mit dem typischen klinischen Bild von Kolobomen der Augen, präaurikulären Zysten und analer Atresie wird an Hand dieses Falles in seinen verschiedenen Entstehungsweisen untersucht.

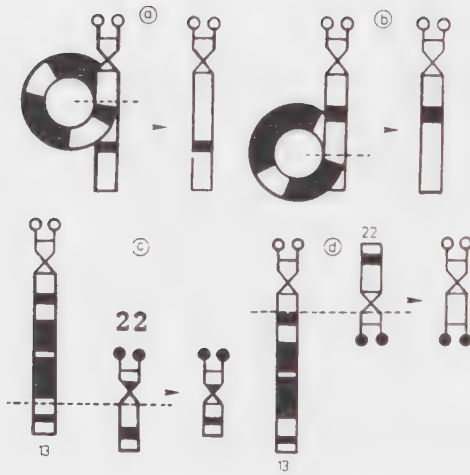
Begleitend zu den oben genannten Symptomen finden sich geistige und körperliche Retardation, Mikrocephalus, Epikanthus, tiefsitzende Ohren, Mikrognathie, Mikrostomie, Kiefer-Gaumenspalten, Klinodaktylie und veränderte Dermatoglyphen.

Ein ähnliches Syndrom wie das Cat-eye-Syndrom existiert bei der Trisomie des langen Armes von Chromosom Nr.11 (dup (11q)) und beim Auftreten von Extrachromosomen, welche einem Teilstück von Chromosom Nr.13 entsprechen könnten (interstitielle Deletion im langen Arm der Bande q2-q33 : Kolobomentstehung bei del q12 und anale Atresie bei del q33-q34 (= dominante Mutation)) .

Diese Theorie wird dadurch bestätigt, daß viele klinische Symptome des Cat-eye-Syndroms denen bei einer Trisomie des Chromosoms Nr.13 entsprechen. (besonders bei Ringbildungen am Chromosom Nr.13 und partieller Trisomie vorkommend bei unbalancierten Translokationen)



■ Schematic drawing of chromosome 13 map.



■ Schematic representation of possible rearrangements of chromosome 13. (a, b) Interstitial deletion which in b gives rise to a chromosome showing the same banding pattern as a 22. (c, d) 13 22 translocation giving rise to a marker chromosome with characteristics (centromere and or satellites) of a 22. (e) Partial karyotype illustrating how a rearranged 13 chromosome resembles a 22 (G banding).

Author : G. Guanti

Journal of Medical Genetics , 18 , pp 108 - 118 , (1981)

2. Trisomie 22 mit Cat-eye

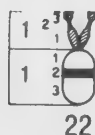
2.1 Anamnese:

- mütterliche Zellkulturen zeigten Deletionen am langen Arm eines C-Gruppen Chromosoms und eine Trisomie für Chromosom Nr.21 oder Nr.22
- Chromosomenbefund der Patientin : 47,(XX), + 22 ; kein Mosaik und keine Deletionen
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- geringgradige, linksseitige Hirnatrophie

2.2 Augenbefund:

- Epikanthus
- milder Strabismus
- unilaterales Iriskolobom

2.3 Genkarte:



Autor : J.Cervenka

Journal of Medical Genetics , 14 , Vol.4 , pp 288 - 290 (1977)

3. Cat-eye-Syndrom

3.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer
- Chromosomenbefund der Eltern unauffällig
- Chromosomenbefund der Patientin :
46,(XX) / 47,(XX), +t (13,22) (13pter-13q11::22p11-22pter)
Körperlicher Untersuchungsbefund :
- congenitaler Herzfehler (Ventrikelseptumdefekt)
- anale Stenose
- präaurikuläre Talgzyste

3.2 Augenbefund:

- milder Hypertelorismus
- Ptosis links
- Kolobom des rechten Fundus

3.3 Genkarte:

Chromosom Nr.22 ist beteiligt bei der Entstehung des Markerchromosoms. Dieses Chromosom wird als Produkt einer " Robertsonian-Translokation " angesehen und besteht aus einem Satelliten, dem kurzen Arm und dem Zentromer des mütterlichen Chromosom Nr.22, sowie dem kurzen Arm eines anderen akrozentrischen Chromosom (Nr.13 ?).

3.4 Diskussion:

Mosaikformen bleiben oft unerkannt. Die Ausprägung des Mosaiks korreliert nicht mit der klinischen Schwere des Syndroms.

Autor : N.Archidiancono

Journal of Medical Genetics , 16 , Vol.3 , pp 229 - 232 (1979)

Zusammenfassung Chromosom Nr.22:

Die seltene Trisomie 22 kann auch als Katzenauge-Anal-Atresie-Syndrom umschrieben werden. Besonders auffällig ist das gemeinsame Auftreten von Kolobomen der Choroidea zusammen mit analer Atresie.

Weitere phänotypische Veränderungen sind verzögerte, geistige und körperliche Entwicklung, mißgebildete Ohren, präaurikuläre Zysten, congenitale Herzfehler und urogenitale Fehlbildungen.

Der Augenbefund zeigt Hypertelorismus, antimongoloide Lidstellung, Mikrophthalmus (trip.(22) (pter-q11)) und Mikrokornea (trip.(22) (pter-q11)).

Die Teildeletion des langen Armes 22q- zeigt als auffällige Merkmale : geistige Retardation, flache Nasenbrücke und Syndaktylien der Finger und Zehen.

Bei der Untersuchung der Augen zeigt sich häufig ein Epikanthus, eine Ptosis und eine doppelt angelegte Uvea.

Geschlechtschromosomen

1. Trisomie X

1.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer
- die Mutter hatte während der Schwangerschaft der Patientin im 4.SSM eine Herpes labiales Infektion (Behandlung ?)
- Chromosomenbefund der Patientin :
47,(XX), +X
- keine auffälligen Untersuchungsbefunde
- Pinealom im Alter von drei Jahren entdeckt
- Patientin verstarb im Alter von vier Jahren, nach einer intensiven Zytostase-Therapie und Bestrahlung, an den ZNS-Metastasen des Retinoblastoms.

1.2 Augenbefund:

- bilaterales Retinoblastom (beides Primärtumore)

1.3 Genkartierung:

Es wurde bei dieser Patientin intensiv nach einer Deletion am Chromosom Nr.13 gesucht. Gefunden wurde eine Trisomie des X-Chromosoms, ohne weitere Auffälligkeiten im Karyogramm.

1.4 Diskussion:

Das Pinealom und das Retinoblastom haben gemeinsame nosogenetische Faktoren. Beide Tumore haben den gleichen neuroektodermalen Ursprung. Daraus baute Knudson seine Zwi-Schritt-Theorie auf : Die Zirbeldrüsenzellen tragen die gleiche Genmutation wie die Retinazellen und können somit auch tumorös entarten, falls dort eine Somazellmutation auftritt. Das Zusammentreffen beider Tumore ist selten, da die Zirbeldrüse eine geringere, äußere Angriffsfläche für mutagene Einflüsse bietet. Diese können eine Zweitmutation verursachen.

Autor : G.F.Judisch und S.R.Patil
Arch.Ophthalmol., Vol.99 (Oktober 1981)

2. Tripol-X-Mosaik

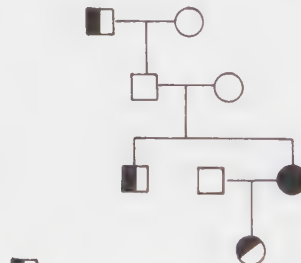
2.1 Anamnese:

- der Großvater und der 58-jährige Bruder der Patientin hatten einen congenitalen Katarakt
- Chromosomenbefund der 53-jährigen Patientin : 45,(XO) / 46,(XX) / 47,(XXX) . Das Mosaik steht im Verhältnis 8 : 44 : 3 zueinander.
- Bei familiärer, mitochondrialer Myopathie leidet auch die Patientin an allgemeiner Muskelschwäche (Atonie des Ösophagus)
- Chromosomenbefund der 38-jährigen Tochter unauffällig
- Ovarialdysgenesie mit Amenorrhoe bei der Tochter

2.2 Augenbefund:

- progressive, externe Ophthalmoplegie (bei Mutter und Tochter, wobei der Befund der Tochter stärker ausgeprägt ist)
- bilaterale Ptosis (wiederum ist der Befund der Tochter ausgeprägter, als der Befund der Mutter)
- congenitaler Katarakt der Mutter

2.3 Stammbaum:



congenitaler katarakt



Patientin: 45,(XO) / 46,(XX) / 47,(XXX)



Ovarialdysgenesie mit Amenorrhoe Abb.: FUELLE

2.4 Diskussion:

Dieses Syndrom folgt einer autosomal-dominanten Vererbung mit verschiedener Expressivität.

Trotz gewisser Ähnlichkeit liegt hier kein Kearns-Sayre-Syndrom vor.

Autor : S.A.Barrom, R.R.Heffner und R.Zwirecki
Arch.Neurol. , Vol.39 , (September 1979)

3. familiäre Lebers' Optic-Neuropathie

3.1 Anamnese:

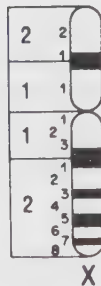
- Eltern des Patienten in Verwandtenehe (Cousins 1.Grades)
- Patient mit normalem Karyogramm, jedoch hochnormale Bruchraten der Chromosomen in der Leukozytenkultur mit aneuploiden und triploiden Zellen
- Untersuchungsbefund unauffällig

3.2 Augenbefund:

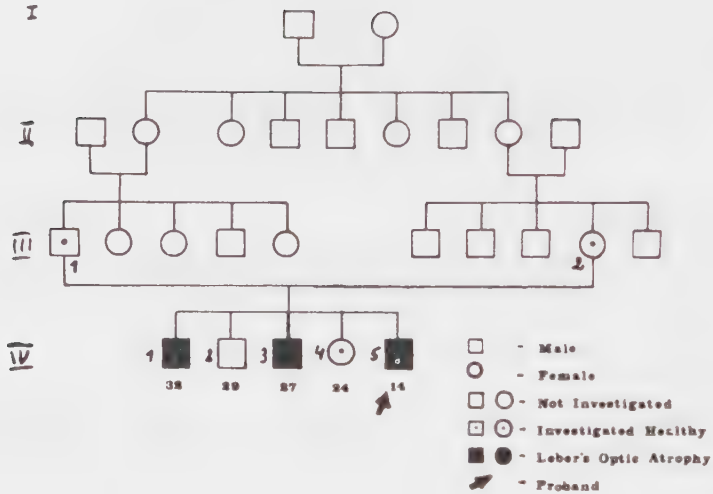
- zentraler Visusverlust durch Sehnervatrophie unter Erhaltung der Peripherie
- Deuteroanopsie

3.3 Genkarte:

In diesem Fall handelt es sich um einen X-chromosomal-gebundenen Erbgang einer Leber'schen Sehnervatrophie (= irreversible Entzündung des N.opticus mit nachfolgender Erblindung).



3.4 Stammbaum:



3.5 Diskussion:

Die Geschlechtsverteilung der Leber'schen Sehnervenatrophie beträgt : männlich zu weiblich 6 : 1 . Ursächlich hierfür ist möglicherweise eine slow-virus-Infektion mit vertikaler Transmission und verminderter Resistenz der XY-Träger.

Autor : R.Avisar, F.Shabtai, J.Halbrecht und H.Savir.
 Jour.Ped.Ophth.Strab., Vol.4 , pp 141 - 162 (1982)

4. Trisomie X

4.1 Anamnese:

- Chromosomenbefund der Mutter :
47, (XX), +X
- Phänotyp der Mutter unauffällig
- beide Töchter mit normalem Karyogramm
- drei Söhne mit Glucose-6-Phosphordehydrogenase Mangel

4.2 Augenbefund:

- Protanopie , bei den Söhnen
- Deuteroanopie , bei den Söhnen

4.3 Genkarte:

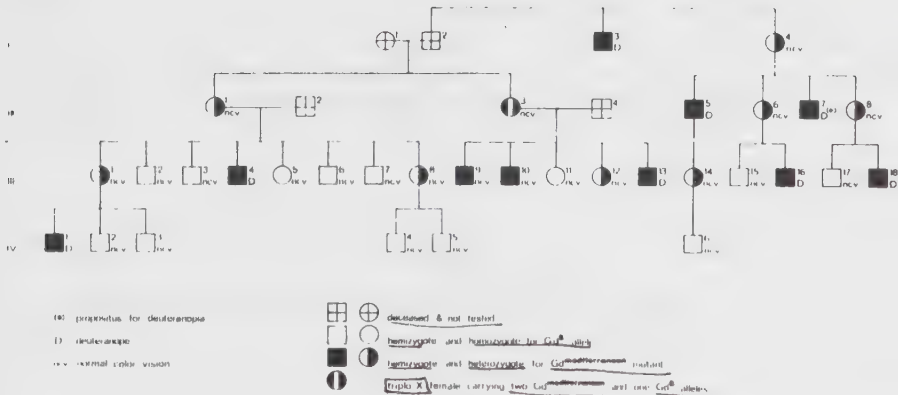
Zwei der Söhne sind Beispiele einer meiotischen Rekombination zwischen dem eng verbundenen Loci für Glucose-6-Phosphatdehydrogenase des mediterranen Typs und einer schweren Rot-Grünblindheit.

Segregation des Genotyps der Mutter ergab :

d- Gd med / d+ Gd med / 'd+ Gd B

Beurteilend kann gesagt werden, daß Gene der Glucose-6-Phosphordehydrogenase auf dem X-Chromosom, nahe am Locus für das Rot-Grün-Farbsehen, liegen müssen.

4.4 Stammbaum:



Autor : A.Rinaldi, M.Velivasakis, B.Latte, G.Filippi und M.Siniscalco.
Am.Soc.Hum.Genet. , 30 , pp.339 - 345 (1978)

5. Inversion des Chromosom Y

5.1 Anamnese:

- Eltern mit unauffälligem Karyogramm
- die Mutter des Patienten zeigte im Augenbefund eine Linsenluxation
- die Großmutter mütterlicherseits erkrankte an einem Glaukoma absoluta mit Enucleation des betroffenen Auges
- Chromosomenbefund des Patienten :
46,(XY), + inv.Y
- körperlicher Untersuchungsbefund unauffällig

5.2 Augenbefund:

- beidseitige Subluxation der Linse
- beidseitige, nasale Kolobome der Linse mit Vaskulation

5.3 Genkarte:

In der Silberanfärbung fand sich ein symmetrisches Y-Chromosom, das heißt es hatte zwei lange Arme nach unten und zwei nach oben. Somit entstand eine Inversion um das Zentrum des Y-Chromosoms.



Autor : P.Bec, J.-L.Arne, P.Secheyron, V.Philippot und P.Lhuillier.
B.S.O.F. (1977)

Zusammenfassung Chromosom X

Polysomie des Chromosom X

Tritt ein Penta-X Syndrom auf (= 49,(XX), +X, +X, +X) werden die ersten phänotypischen Veränderungen sichtbar : geistige und körperliche Entwicklungsverzögerung, Kolobome der Augen, Hypertelorismus und Epikanthus.

Bei männlichen Patienten entsteht durch eine Überzahl an X Chromosomen das Klinefelter Syndrom. Patienten mit diesem Syndrom leiden unter geistiger und körperlicher Entwicklungsverzögerung, Hypogonitalismus und Fehlentwicklungen der Hautleisten der Finger. Der Augenbefund ist nicht charakteristisch verändert und zeigt allgemeine Veränderungen, wie mongoloide Lidfalten, Epikanthus, Strabismus, Hypertelorismus und vereinzelt Brushfield spots der Iris.

Monosomie des Chromosom X

Die Monosomie des Chromosom X wird als Ulrich-Turner-Syndrom bezeichnet.

Die Häufigkeit dieses Syndroms liegt bei 1 auf 10 000 Lebendgeburten.

Schon beim Neugeborenen ist es kenntlich durch ein Lymphödem der Hand- und Fußrücken, Pterygium colli und breitem, schildförmigen Thorax mit weitem Mamillenabstand. Hinzu kommen kardio-vaskuläre Mißbildungen (vor allem Aortenisthmusstenosen), Amenorrhoe, Diabetes mellitus, Hypogonitalismus und Kleinwuchs.

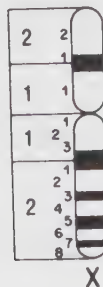
Im Augenbefund finden sich nur selten Veränderungen, wie beispielsweise :

Epikanthus, Hypertelorismus, Ptosis, Strabismus, Exophthalmus, antimongoloide Lidfalten, Nystagmus, blaue Skleren, Kolobome, exzentrische Pupillen, Hornhautdystrophie, Katarakt und Verminderung der Pigmentierung des Augenhintergrundes.

In der gleichen Häufigkeit, welche in der männlichen Bevölkerung besteht, leiden Patienten mit einem Ulrich-Turner-Syndrom an einer Farbenblindheit.

Dies bestätigt die Lokalisation des Farbsehens auf dem Chromosom X.

Genkarte



TRANSLOKATIONEN

1. Translokation (2q9q)

1.1 Anamnese:

- Da die Meinung bestand, daß nach der 20.SSW keine Mißbildungen am Fetus durch Röntgenstrahlen entstehen können, wurde die Mutter wegen eines Uteruskarzinoms mit 40 Gy Gesamtdosis während der 30.-33.SSW bestrahlt. Entgegen der üblichen Lehrmeinung wurde der Foetus unter der Therapie der ionisierenden Strahlen schwer geschädigt.
- Chromosomenbefund der Patientin :
46,(XX), t (2q,9q) mit vermehrter Chromosomenbruchrate und daraus resultierenden Inversionen und Translokationen ohne Chromosomenverlust.
- Untersuchungsbefund der Patientin :
 - Mikrocephalie
 - geistige Retardation (totale Hilflosigkeit, ohne Erwerb der Sprache, Bewegungslosigkeit)
 - Wachstumsverzögerung
 - Zahnanomalie
 - Schluckunfähigkeit (Magensonde)
 - Luxation der Schulter links und beider Hüftgelenke
 - verstorben im 13.Lebensjahr an einer Pneumonie

1.2 Augenbefund:

- Mikrophthalmus
- Katarakt
- Retinadegeneration

1.3 Diskussion:

Diese Fallbeschreibung zeigt deutlich, daß Strahlenschäden bis zum 7.SSM auftreten können. Gerade in dieser Phase findet die intrauterine Gehirndifferenzierung statt (= gliale Multiplizierung, Festlegung der synaptischen Verbindungen).

Die ionisierenden Strahlen mit ihrem Effekt auf die Chromosomenstabilität und die Tatsache, daß das Strahlenfeld direkt auf den Foetuskopf gerichtet war, erklären die systemischen und schwerwiegenden zentralnervösen Störungen.

Autor : K.H.Gustavson, S.Jagell, H.K.Blomquist und J.Nordenson.
Acta Radiologica Oncology , Nr.20 , (1981)

2. Cat-Eye-Syndrom bei Robertsonian Translokation

2.1 Anamnese:

- Familienanamnese leer
- vier, ältere und gesunde Geschwister
- Chromosomenbefund des 7-jährigen Patienten :
46,(XY), t (22;13)
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- milde geistige Retardation
- Sprachunsicherheiten
- hyperaktives Verhalten
- präaurikuläre Talgdrüsen mit Fistelung
- bilateraler Kryptorchismus
- anale Atresie

2.2 Augenbefund:

- antimongoloide Lidstellung
- Epikanthus
- bilaterale Iriskolobome

2.3 Genkarte:

Mit einer Silberfärbung konnte ein Markerchromosom in Form eines Bisatelits gefunden werden. Dieses Chromosom ist das Produkt einer Robertson'schen Translokation zwischen dem kurzen Arm und einem Satelliten des Chromosoms Nr.22 und dem kurzen Arm des Chromosoms Nr.13.

2.4 Diskussion:

Bei diesem Patienten handelt es sich um ein Cat-Eye-Syndrom, auch Schmidt-Fracurro-Syndrom genannt, da die typische Trias von Iriskolobom, analer Atresie und geistiger Retardation vorliegt.

Autor : P.Petit, S.Godart und J.P.Fryns
Ann.Genet. , 23 , Nr.2 , pp 114 - 116 (1980)

3. Translokation zwischen Chromosom Nr.13 und Nr.18

3.1 Anamnese:

- Karyogramm der Eltern unauffällig
- in der Familie der Mutter fand sich eine erhöhte Frequenz maligner Erkrankungen : Lungenkarzinom des Großvaters, Leukämie der Schwester der Mutter und die Mutter des Patienten erkrankte an Uteruskarzinom im Alter von 42 Jahren.
- Chromosomenbefund des 27-jährigen Patienten : 46,(XY), -13, -18, +t (13;18) (13qter-cen-18qter). Dies entspricht einer de-novo-zentrischen Fusion einer Translokation
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
 - geistige Retardation (IQ = 75)
 - Kleinwuchs
 - milde Hypoplasie der Mandibula
 - tiefangesetzte Ohren
 - kurzer Nacken
 - Inguinalhernie
 - kurze 4. Metacarpalia
 - Basaliom am rechten Unterarm, im Alter von 27 Jahren operativ entfernt

3.2 Augenbefund:

- Hypertelorismus
- Strabismus

3.3 Diskussion:

Es bestand keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Deletion (18p-) und der Expression der phänotypischen Veränderungen.

Durch Silberfärbung zeigte sich, daß das translozierte Chromosom des Patienten von der Mutter stammte und ein möglicher Zusammenhang zwischen der Häufung von Neoplasien in der Familie der Mutter und ihrem Chromosomenbefund besteht.

Autor : S.J.Moedjono, S.J.Funderburk und R.S.Sparkes
 UCLA , School of Medicine , L.A. (1979)

4. Satelliten-Chromosom an D-Chromosom

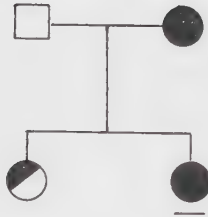
4.1 Anamnese:

- Mutter Trägerin des gleichen Chromosomenbefunds wie die Tochter
- eine Schwester der Patientin leidet an einer angeborenen Schwerhörigkeit
- Chromosomenbefund der Patientin :
46,(XX), Dp+
- Körperlicher Untersuchungsbefund :
- mesodermale Dysgenese
- Best-Stargardt Erkrankung

4.2 Augenbefund:

- Fundus flavimaculatus
- makuläre und perimakuläre Pigmentdegeneration
- congenitale Hypertrophie der retinalen Pigmentepithelien

4.3 Stammbaum:



MUTTER : Dp+



PATIENTIN : Dp+



angeborene SCHWERHÖRIGKEIT

Abb.: FUELLE

ZUSAMMENFASSENDE TABELLARISCHE DARSTELLUNG

CHROMOSOMENABERRATION

AUGENBEFUND

Chromosom Nr.1

partielle Trisomie 1q42-ter

- Lidödeme
- Makrophthalmie
- dysplastische Veränderungen des Orbitaskeletts
- Katarakt
- bilaterale Kolobome der Iris und des N.opticus

Chromosom Nr.2

dup (2) (pter-p23)

- Ptosis
- Katarakt
- Persistenz hyaliner Membranen

dup (2) (pter-p21)

- retinale Atrophie oder Dysplasie
- Atrophie des N.opticus
- Mikrophthalmus und Mikrocornea

dup (2) (q33-qter)

- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina
- congenitales Glaukom
- Katarakt

del (2) (q31-q33)

- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina

Chromosom Nr.3

Deletion 3p-

- Ptosis
- verstrichene Lidfalte
- Buphthalmus
- Mikropapille
- Papillenprominenz

del (3) (pter-p25)

- Synophrys
- mongoloide Stellung der Lidachsen
- Ptosis
- retinale Atrophie oder Dystrophie
- Atrophie des N.opticus

dup (3) (q25-p25)

- Synophrys
- mongoloide Stellung der Lidachsen
- Hornhauttrübung
- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina

dup (3) (q21-qter)

- Mikrocornea und Mikrophthalmus

Chromosom Nr.4

Deletion 4p-

- Hypertelorismus
- Synophrys
- antimongoloide Stellung der Lidachsen
- Blepharoptosis
- Strabismus (Exotropie)
- Exophthalmus
- Mikrocornea
- Sklerosierung der Cornea
- Kolobome der Iris und Choroidea
- Rieger'sche Anomalie

del (4) (pter-pl6.1)

- Aniridie
- retinale Atrophie und Dystrophie
- Atrophie des N.opticus
- Makrocornea

del (4) (qter-4p14)

- Hypertelorismus
- Blepharophimose
- mongoloide Stellung der Lidachsen

del (4) (q23-q27)

- Hypertelorismus
- tiefliegende Augen
- enge Lidspalte
- Mikrocornea
- Kolobome der Iris
- Vorderkammersynechien
- Glaukom
- Myopie

Trisomie (4) (pter-p14)

- Astigmatismus
- Hypertelorismus
- Blepharophimose
- mongoloide Stellung der Lidachsen
- Epikanthus
- retina pigmentosa

dup (4) (p15-pter)

- Strabismus
- Kolobome der Iris

dup (4) (q26-qter)

- retinale Atrophie und Dystrophie
- Atrophie des N.opticus

Chromosom Nr.5

"Cris du Chat"

- Epikanthus
- Hypotelorismus
- Strabismus
- mongoloide Stellung der Lidachsen
- Nystagmus
- Katarakt
- retinale Dystrophie
- verminderte Tränensekretion

dup (5) (pter)

- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina

Chromosom Nr.6

dup (6) (q21-qter)

- hochgradige Myopie
- Enophthalmus
- antimongoloide Stellung der Lidachsen
- Blepharophimose

dup (6) (pter-p22)

- Ptosis
- Katarakt
- Mikrocornea
- Mikrophthalmus

r (6)

- Makrocornea
- Mikrocornea
- congenitales Glaukom

Chromosom Nr.7

del (7) (q22-q32)	- congenitales Glaukom - Makrocornea
del (7) (q32-qter)	- retinale Atrophie und Dystrophie - Atrophie des N. opticus
dup (7) (q22-qter)	- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina
dup (7) (q32-qter)	- Katarakt

Chromosom Nr.8

Trisomie 8	- antimongoloide Stellung der Lidachsen - Ptosis - Strabismus - Hornhauttrübung - congenitales Glaukom - Kolobome der Iris, Choroidea und Retina - retinitis pigmentosa
Deletion (8) (p-)	- bilaterale Aniridie - Glaukom - Megacornea - Vorderkammerkatarakt
del (8) (q13-q22)	- Kolobom der Iris, Choroidea und Retina

Chromosom Nr.9

del (9) (q11-q21)	- Hypertelorismus - Strabismus - Kolobome der Choroidea
dup (9) (p+)	- antimongoloide Stellung der Lidachsen - Enophthalmus - Strabismus - Keratoconus - retinitis pigmentosa - Kolobome der Iris, Choroidea und Retina
del (9) (p-)	- antimongoloide Stellung der Lidachsen
inv.(9)	- Mikrophthalmus - Mikrocornea

r (9)

- Uveakolobome
- Katarakt
- Dysplasie der Retina
- Hypertelorismus
- Strabismus
- mongoloide Stellung der Lidachsen
- Epikanthus
- Exophthalmus

Chromosom Nr.10

del (10) (pter-pl3)

- Katarakt
- retinale Atrophie

dup (10) (q11-q22)

- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina

dup (10) (pter-pl3)

- Ptosis
- retinale Atrophie
- Katarakt

dup (10) (q24-qter)

- Katarakt
- Kolobome der Iris, Choroidea und der Retina
- retinale Atrophie
- Makrocornea

dup (10) (q25-qter)

- Mikrophthalmus
- Mikrocornea

(rcp) t (5;10)

- Hypertelorismus

r (10)

- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina
- retinale Atrophie
- retinitis pigmentosa

Chromosom Nr.11

del (11) (p-)

- Ptosis
- Hornhauttrübung
- Aniridie
- Katarakt
- Linsenektopie
- Glaukom
- Makulahypoplasie
- Strabismus
- Nystagmus
- Mikrophthalmus

- del (11) (p11-p13)
- Glaukom
 - Aniridie
 - Katarakt
- del (11) (q11-q23)
- Hypertelorismus
 - Blepharoptosis
 - Kolobom der Iris, Choroidea und Retina
 - Uveakolobome
 - Katarakt
- dup (11) (p+)
- antimongoloide Stellung der Lidachsen
 - Strabismus
 - Nystagmus
 - Enophthalmus

Chromosom Nr.12

- dup (12) (p+)
- Aniridie

Chromosom Nr.13

- del (13) (q-)
- Kolobome der Iris und Uvea
 - Dysplasie der Retina
 - Atrophie des N.opticus
 - Retinoblastom
 - Mikrophthalmus
- del (13) (q12-q14)
- Retinoblastom
- del (13) (q12-q22)
- Retinoblastom
- del (13) (q12.5-q22.1)
- del int. (13) (q12-q31)
- Retinoblastom
- del (13) (q13.03-q14.3)
- Retinoblastom
- del (13) (q13.07-q14.3)
- Strabismus
 - Leukorie
 - Retinoblastom
- del (13) (q13.3-q21.1)
- Retinoblastom
- del (13) (q13-q21.3)
- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina
 - Retinoblastom
- del (13) (q13-q31)
- Katarakt
 - Kolobom der Retina

	- Retinoblastom
	- Mikrophthalmus
del (13) (q14)	- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina
	- Retinoblastom
	- Nystagmus
del (13) (q14.1-q14.3)	- Strabismus
	- Leukorie
	- Retinoblastom
del (13) (q14-q21)	- Retinoblastom
del (13) (q14.1-q21.2)	- Strabismus
	- Leukorie
	- Retinoblastom
del (13) (q14-q22)	- Retinoblastom
del (13) (q14-q31)	- Hypertelorismus
	- Retinoblastom
del (13) (q33-q34)	- Hypertelorismus
Trisomie D 13+	- antimongoloide Stellung der Lidachsen
	- Hypertelorismus
	- Zyklopie
	- Hornhauttrübung
	- Kolobome der Uvea und der Iris
	- congenitales Glaukom
	- ablatio retinae
	- Mikrophthalmus
r (13)	- antimongoloide Stellung der Lidachsen mit enger Lidfalte
	- Hypertelorismus
	- Epikanthus
	- Strabismus
	- Katarakt
	- Kolobome der Iris, Choroidea und der Retina
t (13;18) (q14.1-q12.2)	- Retinoblastom
<u>Chromosom Nr.14</u>	
dup (14) (p12-p15)	- Strabismus
	- Kolobome der Iris
dup (14) (pter-q13)	- mongoloide Stellung

- der Lidachsen
 - Hypertelorismus
 - Ptosis
 - convergenter Strabismus
- dup (14) (q23-qter)
 - congenitales Glaukom
 - Mikrophthalmus
- r (14)
 - Epikanthus
 - Hypertelorismus
 - Kolobome der Iris und Retina
 - retinitis pigmentosa
 - Nystagmus

Chromosom Nr.15

- Trisomie 15q+
 - Hypertelorismus
 - Strabismus
 - Katarakt
- r (15)
 - multiple Retinadepigmentationen

Chromosom Nr.16

- dup (16) (q+)
 - Mikrophthalmus
 - Mikrocornea
- Trisomie 16
 - antimongoloide Stellung der Lidachsen
 - Hypertelorismus
 - Glaukom
 - horizontaler Nystagmus

Chromosom Nr.17

- dup (17) (p+)
 - Mikrophthalmus
 - Mikrocornea
- r (17)
 - retinitis pigmentosa

Chromosom Nr.18

- del (18) (p-)
 - Hypertelorismus
 - Epikanthus
 - Ptosis
 - Strabismus

Orbitaskeletts

del (18) (q-)

- Hypertelorismus
- Epikanthus
- Strabismus

Trisomie 18

- Hornhauttrübung
- Verdickung der Bowman'schen Membran
- inkomplette Separation der Iris und der Cornea
- Katarakt
- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina

r (18)

- Hypertelorismus
- mongoloide Stellung der Lidachsen
- Epikanthus
- Ptosis
- Strabismus
- Nystagmus
- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina

Chromosom Nr.20

dup (20) (p)

- Hypertelorismus
- Strabismus
- Kolobome der Iris, Choroidea und Retina

r (20)

- retinale Atrophie
- Dystrophie des N.opticus

Chromosom Nr.21

del (21) (q-)

- antimongoloide Stellung der Lidachsen
- Blepharochalasia
- persistierende Pupill membran
- Hornhauttrübung

Trisomie 21

- Epikanthus
- Blepharitis
- Nystagmus
- lakrimale Obstruktionen
- Keratoconus
- Pterygium
- Keratitis sicca

r (21)

- Refraktionsfehler
- Strabismus
- Brushfield spots
- Irishypoplasie
- Katarakt
- congenitales Glaukom
- Kolobome der Choroidea und der Retina

Chromosom Nr.22

dup (22) (q+)

- Hypertelorismus
- Epikanthus
- antimongoloide Stellung der Lidachsen
- Strabismus
- Ptosis
- Kolobom der Choroidea
- Mikrophthalmus

del (22) (q-)

- Epikanthus
- Ptosis
- doppelt-angelegte Uvea

Trisomie 22

- Epikanthus
- Hypertelorismus
- antimongoloide Stellung der Lidachsen
- Strabismus
- Ptosis
- Kolobome der Iris
- Mikrophthalmus
- Mikrocornea

Geschlechtschromosomen

Monosomie X

- Epikanthus
- Hypertelorismus
- antimongoloide Stellung der Lidachsen
- Ptosis
- Strabismus
- Exophthalmus
- Nystagnus
- Dystrophie der Hornhaut
- Katarakt
- blaue Skleren
- Exzentrische Pupillen
- Kolobome
- Verminderung der Pigmentierung der Retina

Triplo X

- Epikanthus
- Ptosis
- Strabismus
- congenitaler Katarakt
- Retinoblastom
- Deuteroanopie
- Protanopie

Inversion Y

- Subluxation der Linse
- nasale Kolobome der Linse

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abeliovich,D. , Yagupsky,P. und Bashan,N. ; American Journal of Medical Genetics 12:83-89 1982
- 2 Andersen,S. , Geertinger,P. , Larsen,H.W. , Parving,A. und Warburg,M. ; Ophthalmologia , Basel 176:171-177 1978
- 3 Archidiancono,N. , Tecilazich,D. , Tonini,G. , Rocchi,M. und Filippi,G. ; Org.Art.Series ,Vol.XI ,No.3 ,pp154-167 1979
- 4 Archidiancono,N. ; Journal of Medical Genetics , 16, Vol.3, pp229-232 1979
- 5 Avisar,R. , Shabtai,F. , Halbrecht,J. und Savir,H. ; J.Ped.Ophth. Strab. , Vol.4, ppl41-162 1982
- 6 Balaban-Malenbaum,G. , Gilbert,F. , Nicols,W.M. , Hill,R. , Shields,J. und Madows,A.T. ; Cancer Genetics aund Cytogenetics 3,243-250 1981
- 7 Barron,S.A. , Heffner,R.R. und Zwirecki,R. ; Arch.Neurol. , Vol.39, 1979
- 8 Bec,P. , Arne,J.-L. , Secheyron,P. , Philippot,V. und Lhuillier,P. ; B.S.O.F. 1977
- 9 Berlin,H.S. und Ritch,R. ; The Mount Sinai Journal of Medicine ; Vol.48 No.2 1981
- 10 Breg,W.R. ; Org.Art.Series ,Vol.XII ,No.4 ,ppl34-198 1980
- 11 Cervenka,J. , Journal of Medical Genetics, 14, Vol.4, pp288-290 1977
- 12 Clark,C.E. et al. ; American Journal of Medical Genetics , Vol.11:37-42 1982
- 13 Clark,C.E. , Telfer,M.A. , Cowell,H.R. , Kalamachi,A. und Steg,N.L. ; Am.J.of Medical Genetics ,11:37-42 1982
- 14 Cross,H.E. ; Orgn.Art.Series ,Vol.XV ; No.5 ,ppl31-144 1979
- 15 Dallapiccola,B. , Curatolo,P. und Balestrazzi,P. ; Hum.Genet. , 49 :1-6 1979
- 16 Davison,E.V. , Gibbson,E. , Akrene,G.E.S. und Roberts,D.F. ; Clinical Genetics :15:505-508 1979
- 17 Dufier,J.-L. et al. ; Hum.Genet. 1982
- 18 Ferry,A.P. , Marchevsky,A. und Straus,L. ; Annals of Ophthalmology 1981

- 19 Fuehle,P. ; Augenklinik München 1983 und 1984
- 20 Francois,J. ; Adv.Ophthal., Vol.39,pp 181-209, Karger, Basel 1979
- 21 Grouchy,J.de , Turleau,G. , Gabanis,M.O. und Richardet,J.M.
Arch.Fr.Pediatr. , 37:531-535 1980
- 22 Guanti,G. ; Journal of Medical Genetics ,18 ,pp 108-118 1981
- 23 Gustavson,K.H. et al. ; Acta Radiologica Onkology, No.20 1981
- 24 Hittner,H.M. , Riccardi,V.M. und Francke,U. ; Ophth.-AAO , Vol.86 1979
- 25 Howard,R.O. ; The Lancet 1982
- 26 Jaeger,E.A. ; Tr.Am.Ophth.Soc. ,Vol.LXXCVIII 1980
- 27 Johnson,M.P. , Ramsay,N. , Cervenka,J. und Wang,N. ; Cancer Genetics
and Cytogenetics 6,29-37 1982
- 28 Jones,K.L. und Carey,D.E. ; Am.J.of Medical Genetics , 11:449-452 1982
- 29 Judisch,G.F. und Patil,S.R. ; Arch.Ophthal., Vol.99 1981
- 30 Kaiser-Kupfer,M.J. , Witte B.J. und Papadopoulos,N.
Tr.Am.Ophth.Soc. , Vol.79 1981
- 31 Knight,L.A. , Gardner,H.A. und Gallie,B.L. ; The Lancet 1978
- 32 Knudson,G.A.,Jr. ; Seminar in Onkology ,Vol.5 ,No.1 1978
- 33 Kolata,G.B. ; Science , Vol.207 1980
- 34 Kubota,S. und Mabuda,T. ; Dep.of Ophthalm.,Toyana Med. and Pharm.
Univ.Sugitane Toyama Japan 1979
- 35 Leisti,J. und Aula,P. ; Clinical Genetics 1980 , (18:371-378)
- 36 Ligute,O. et al. ; Clinical Genetics , Vol.20:323-327 1981
- 37 Lillquist,K. , Warburg,M. , Andersen,S.R. und Hägerstrand,I.
Hum.Genet. , Vol.25,121-123 1982
- 38 Lods,F. und Lambert,J.-C. ; Bull.Soc.France 1982
- 39 Lungarotti,M.S. et al. ; Ophthalmologica ,Basel 181:245-250 1980
- 40 Matsunga,E. Hum.Genet. 56 , 53-58 1980
- 41 Moedjono,S.J. , Funderburk,S.J. und Sparkes,R.S. ; UCLA , School of
Medicine , L.A. 1979
- 42 Motegi,T. ; Hum.Genet. 58:168-173 1981
- 43 Motegi,T. , Komatsu,M. , Nakazato,Y. , Ohuchi,M. und Minoda,K.

Hum.Genet. 60 :193-195 1982

- 44 Nicols,W.W. , Sparkes,R.S. , Mohandas,T. und Vecmett,J.
Am.J.Ophthal. 1980
- 45 Nove,J. , Little,J.B. , Weichselbaum,R.R. , Nichols,W.W. und
Hoffman ; Cytogenet.Cell.Cenet. 6 , 34-50 1979
- 46 Petit,P. und Fryns,J.P. ; Ann.Genet. , Vol.22,No.2,106-107 1979
- 47 Petit,P. , Codart,S. und Fryns,J.P. ; Ann.Genet., 23, No.2,
ppl14-116 1980
- 48 Reardon,P.C. , Greenstein,R.M. , Howard,R.O. , Gianacopolos und
Breg,W.R. ; Am.J.Of Medical Genetics 10:113-118 1981
- 49 Riccardi,V.M. und Francke,U. ; Ophth.AAO , Vol.86 1979
- 50 Riccardi,V.M. ; Am.Journal of Ophthalmology 1978
- 51 Riccardi,V.M. et al. ; Clinical Genetics :15:332-345 1979
- 52 Rinaldi,A. , Velivasakis,M. , Latte,B. , Filippi,G. und Siniscalco ;
Am.Soc.Hum.Genet.,30, pp339-345 1978
- 53 Rivera,H. , Turleau,C. , Grouchy,J.de , Junien,C. , Depoisse,S. und
Zucker,J.M. ; Hum.Genet. ,59:211-214 1981
- 54 Rusinowa,F. et al. ; Klin.Oczna 1977
- 55 Sang,D.N. , Albert,D.M. und Kuo,P.K. ; The Lancet 1982
- 56 Schinzel,A. ; Catalogue of unbalanced Chromosome Aberrations
in Man 1984
- 57 Sparkes,R.S. , Mueller,H. und Klisak,I. ; Science,Vol.203,No 4384,
pp 1027-9 1979
- 58 Srinivasa Rao,K. , Ramakrishna Rao und Radhekrishna ;
Med.J.Ophthal. , 23,III,23 1977
- 59 Stoffer,S.S. , Koen,A.L. , Abbasi,A.A. und Brown,S. ; Am.J.of
Medical Genetics 9:285-290 1981
- 60 Sverjoor,J. und Geisler,M. ;
Monatsschrift für Kinderheilkunde , 127,212-214 1979
- 61 Turleau,C. et al. ; Hum.Genet. 57:300-306 1981
- 62 Turleau,C. , Cabanis,M.-O. und Grouchy,J.d. ; Ann.Genet.,23,
No.3,169-170 1980
- 63 Voichtia,D. , Garoiu,F.L. , Guirguman,M. und Rusu,R. ;
Pediatria,Vol.XXIX 1980
- 64 Vogel,F. ; Hum.Genet.52 ,1-54 1979

- 65 Walbaum,R. , Francois,P. , Farriaux,J.-P. und Woillez,M.
Hum.Genet. 44 , 219-226 1978
- 66 Walbaum,M. ; B.S.O.F.,4,LXXVII 1977
- 67 Warburg,M. ; Acta Ophthalmologia , Vol.59 1981
- 68 Warburg,M. ; Trans.opththal.Soc.U.K. , 99,272-308 1979
- 69 Weichselbaum,R.R. , Zakov,Z.N. , Albert,D.M. , Friedman,A.H. ,
Nove,J. und Little,J.B. ; Ohth.AAO 1978
- 70 Wisniewski,L. , Purdy,G. , Hassold,T. , Wilson,C. , Bentley,K. ,
Hackel,E. und Higgins,v.J. ; Tr.Am.Ophth.Soc. 1980
- 71 Wilcox,L.M. , Percovitch,L. und Howard,R.O. ;
American Journal of Ophthalmologie ; Vol.86:834-839
- 72 Woillez,M. , Dascotte,J.C. und Cousin,P. ; B.S.O.F. , 4,LXXVII 1977
- 73 Yunis,J.J. und Ramsay,N. ; Hum.Genet. 1981
- 74 Yunis,E. , Zuniga,R. und Ramirez,E. ; Hum.Genet. , 56:283-286 1981
- 75 Zierler,H. , Behmel,A. und Rosenkranz,W. ;
Wiener Klinische Wochenschrift , Jg.92 Heft 11 1982

LEBENS LAUF

- 1960 am 23. August in Baden-Baden geboren
- 1966 Besuch der Ernst-Reuter Grundschule, Waldstadt
- 1970 Wechsel auf das Gymnasium Neureut
- 1979 im Mai Abitur am Gymnasium Neureut
- 1979 im Oktober Beginn des Humanmedizinstudiums an
der Freien Universität Berlin
- 1982 zum Sommersemester Wechsel an die Ludwig Maximilians-
Universität München
- 1985 am 8. November Bestehen des dritten Abschnitts der
Ärztlichen Prüfung

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. J. Murken danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit und ihrer Korrektur.

Ein weiterer Dank gilt Frau Dr. Lorenz aus der Augenklinik München, Direktor Prof. Dr. O. E. Lund, für ihre Unterstützung bei der Auswahl der Patienten.

Meinen lieben Eltern vielen Dank für ihre Geduld und ihre große Hilfe während meiner Studienzeit.

